



Diputación de Palencia



Universidad de Valladolid

Escuela de Enfermería de Palencia
"Dr. Dacio Crespo"

GRADO EN ENFERMERÍA
Curso académico (2015-16)

Trabajo Fin de Grado

**Factores de riesgo no modificables del
ictus**

Alumno/a:
Carmen González Gayo

Tutor/a:
Dr. Bartolomé de Castro

Junio, 2016

ÍNDICE

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE	4
INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS	5
METODOLOGÍA	13
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	16
RAZA	16
SEXO	19
EDAD	22
GENÉTICA	23
CONCLUSIONES	28
BIBLIOGRAFÍA	30

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

Introducción: Se produce un ictus cuando una región del encéfalo se ve alterada debido a un trastorno de los vasos que van al mismo o que se encuentran en él cuando éstos se obstruyen o rompen. La incidencia media anual de ictus a nivel mundial es de aproximadamente 200 casos por cada 100.000 habitantes. El ictus es la patología más importante causante de discapacidad en el adulto y, tras la enfermedad de Alzheimer, la segunda causa de demencia. Económicamente hablando, el ictus supone entre el 3% y el 4% del gasto sanitario en países desarrollados. Además, sobrevivir al ictus no supone la recuperación total del paciente en gran parte de los casos, si no que en muchas ocasiones van a demandar una serie de cuidados y atenciones posteriores que requieren un gran gasto sanitario y social.

Objetivos: Realizar una revisión bibliográfica sobre los distintos factores de riesgo en el ictus, analizar los factores de riesgo no modificables que influyen en el ictus y revisar las distintas formas en las que estos factores actúan en el ictus.

Metodología: Revisión bibliográfica utilizando las bases de datos PubMed y Lilacs. Además, se han consultado webs especializadas en el ictus y varias guías especializadas.

Resultados: Se analiza la influencia de los distintos factores de riesgo no modificables, que son la raza, el sexo, la edad y la genética. Se explica la razón por la cual estos factores influyen en el ictus.

Conclusiones: Hay una gran influencia de estos factores en el ictus y se llega a la conclusión de que deben ser tratados de forma holística y no de manera individual a la hora de ser valorados en un paciente, ya que todos interaccionan entre sí.

Palabras clave: ictus, factores de riesgo, raza, sexo, edad, genética

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

“Las enfermedades cardiovasculares son un conjunto de trastornos del corazón y de los vasos sanguíneos”¹.

Las enfermedades cardiovasculares engloban:

- Hipertensión arterial
- Cardiopatía coronaria
- Enfermedad cerebrovascular
- Enfermedad vascular periférica
- Insuficiencia cardíaca
- Cardiopatía reumática
- Cardiopatía congénita
- Miocardiopatías¹

Se produce un ictus (también llamado accidente cerebrovascular, ataque cerebral o apoplejía) cuando una región del encéfalo se ve alterada debido a un trastorno de los vasos que van al mismo o que se encuentran en él cuando éstos se obstruyen o rompen. La alteración cerebral se produce debido a que, cuando esto ocurre, el cerebro no está recibiendo sangre (y, por tanto, oxígeno) lo que ocasiona que las células que forman el cerebro se mueran^{2,3}.

Según la OMS, la incidencia media anual de ictus a nivel mundial es de aproximadamente 200 casos por cada 100.000 habitantes, habiendo fluctuaciones de este valor dependiendo del país. A partir de los 55 años la incidencia de ictus va aumentando de manera progresiva según avanza cada década. Más de la mitad de los casos se producen en personas mayores de 75 años. En varones, la edad media de aparición del ictus es de 69,8 años y en mujeres de 74,8 años^{1,3}.

La OMS estimó que la incidencia de ictus aumentará un 27% desde el año 2000 hasta el 2025, siendo uno de los principales motivos el envejecimiento de la población¹. Si además de estos datos se añade la disminución de la mortalidad y el

aumento de las discapacidades a causa del ictus el resultado es un gran problema socioeconómico⁴.

El ictus es la patología más importante causante de discapacidad en el adulto y, tras la enfermedad de Alzheimer, la segunda patología que más demencias provoca. Además, constituye el 70% de los ingresos en unidades de Neurología⁵.

De todos los casos de ictus, entre un 35% y un 45% presentan situación de dependencia parcial o total, llegando a ser en mayores de 65 años el causante del 73% de las dependencias a partir de esa edad⁶. Las secuelas más comunes son:

- Alteraciones motoras: parálisis, problemas de equilibrio y coordinación de movimientos, dificultad en la deambulación y a la hora de realizar las actividades básicas de la vida diaria.
- Alteraciones sensitivas: alteraciones en la propiocepción y falta de sensibilidad.
- Alteraciones del lenguaje: trastornos del habla y dificultad para entender al interlocutor.
- Alteraciones en la deglución.
- Alteraciones de la visión: pérdida total o parcial de la visión.
- Alteraciones neuropsicológicas: alteraciones de la memoria y dificultad para la concentración.
- Alteraciones emocionales.
- Alteraciones psicológicas: depresión, ansiedad.
- Dolor⁷

Económicamente hablando, el ictus supone entre el 3% y el 4% del gasto sanitario en países desarrollados. Además, como ya se ha dicho, sobrevivir al ictus no supone la recuperación total del paciente en gran parte de los casos, sino que en muchas ocasiones van a demandar una serie de cuidados y atenciones posteriores que requieren un gran gasto sanitario y social. El gasto social es especialmente importante, ya que un 25% de los ictus afectan a personas en edad de trabajar⁸.

En España se detectan 120.000 casos nuevos cada año, de los cuales 40.000 acaban en defunción (aproximadamente en España se produce un ictus cada 6 minutos). Las tasas son de entre 135-174 casos por cada 100.000 habitantes. Actualmente, un 30% de los supervivientes presentan en mayor o menor medida secuelas debido al daño cerebral producido y sólo un 40% de los afectados son capaces de volver a valerse por sí mismos de manera total. Además, en los tres meses posteriores al padecimiento de un ictus, las probabilidades de sufrir una recidiva y volver a padecerlo se ven incrementadas de manera alarmante⁵. Según el Instituto Nacional de Estadística (INE), el ictus es la primera causa de muerte en la mujer y la segunda en el hombre⁹. A pesar de estos datos, gracias a las medidas de prevención primaria y secundaria las defunciones por ictus han descendido⁶. Aun así, la prevalencia de factores de riesgo en España es elevada y se espera que las cifras se incrementen en el futuro¹⁰.

En España, el coste medio por paciente es de 15.268€ el primer año, variables en función de la duración del ingreso (que supone hasta el 70% del coste), el tipo de ictus, su gravedad y la intensidad de sus secuelas¹¹.

Los ictus se presentan de manera brusca e inesperada. Esto no quiere decir que sean imprevisibles, ya que se asocian en gran manera al estilo de vida y a los hábitos no saludables, entre otros. Este conjunto de circunstancias se denominan factores de riesgo y, aunque sobre algunos no se puede actuar, en gran parte de ellos sí².

Actuar sobre los factores de riesgo que se pueden modificar disminuye de manera característica las posibilidades de padecer un ictus a lo largo de la vida. Según varios expertos, se podrían evitar hasta el 80% de los casos si se controlaran ciertos factores de riesgo. El estudio IMPACTO desvela que *“menos de un tercio de los pacientes que han sufrido un ictus isquémico tienen los factores de riesgo controlados. La mayoría de pacientes están recibiendo tratamiento, pero el objetivo sólo se consigue en uno de cada cuatro”*^{2, 5}.

Estos factores de riesgo se clasifican según la capacidad que tiene el ser humano de actuar sobre ellos, clasificándolos en no modificables, potencialmente modificables y modificables^{12, 13}.

NO MODIFICABLES	MODIFICABLES	POTENCIALMENTE MODIFICABLES
<p>Edad</p> <p>Sexo</p> <p>Raza</p> <p>Genética</p>	<p>Hipertensión arterial</p> <p>Tabaquismo</p> <p>Dieta</p> <p>Sedentarismo</p> <p>Obesidad</p> <p>Dislipemia</p> <p>Cardiopatías:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fibrilación auricular - Estenosis mitral - Endocarditis infecciosa - Infarto de miocardio reciente - Ataque isquémico transitorio reciente <p>Estenosis carotídea asintomática</p> <p>Anemia falciforme</p> <p>Estrés psicosocial</p> <p>Depresión</p> <p>Aterosclerosis</p> <p>Enfermedad pulmonar obstructiva crónica</p>	<p>Diabetes Mellitus tipo II</p> <p>Alcoholismo</p> <p>Drogadicción</p> <p>Síndrome metabólico</p> <p>Toma de anticonceptivos orales</p> <p>Migraña</p> <p>Hipercoagulabilidad</p> <p>Procesos infecciosos</p> <p>Homocisteinemia</p> <p>Hipertrofia ventricular</p>

Tabla 1. Clasificación de los factores de riesgo del ictus^{2, 8, 12, 13, 14, 15}

CLASIFICACIÓN DE LOS ICTUS

Los diferentes tipos de ictus se pueden clasificar de múltiples formas. El “National Institute of Neurological Disorders and Stroke” (NINDS) de Estados Unidos elaboró en el año 1990 una clasificación primigenia a partir de la cual se han ido desarrollando el resto¹².

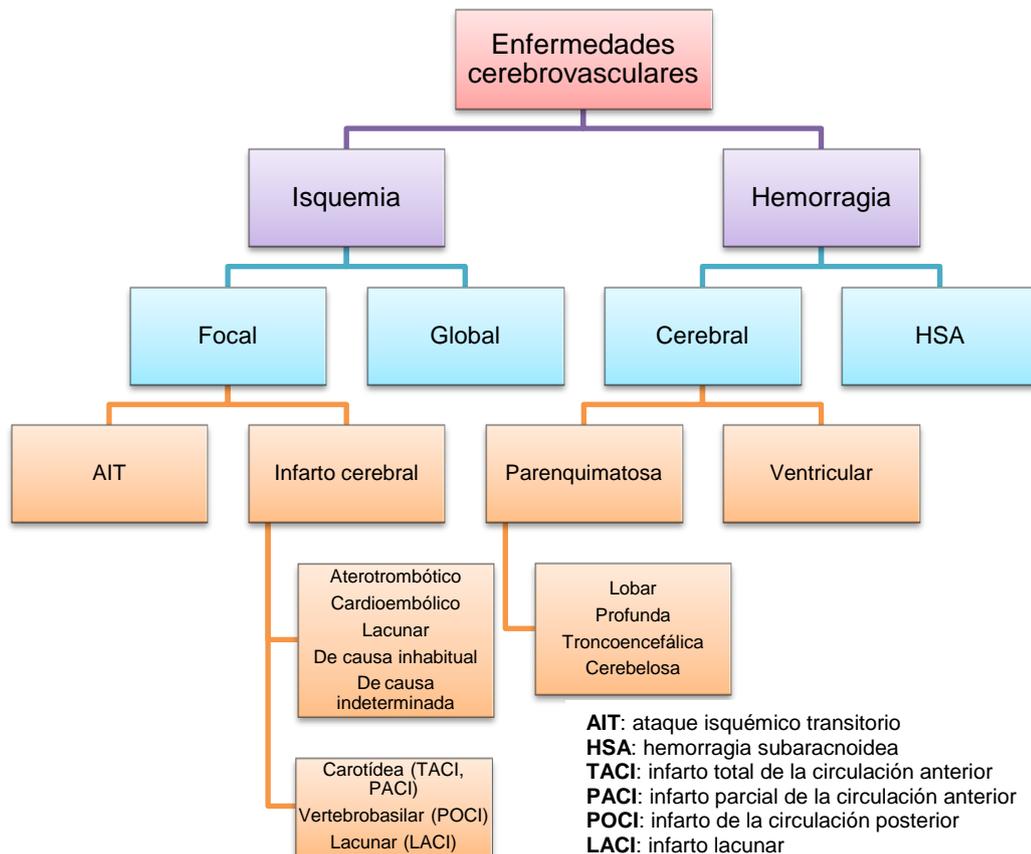


Figura 1. Clasificación de la enfermedad cerebrovascular según su naturaleza¹²

Los dos grandes grupos en los que se clasifican los ictus son la isquemia y la hemorragia cerebral, englobando la primera entre el 80 y el 85% de todos los casos¹².

Dentro de la categoría de ictus isquémicos éstos se clasifican, según el grado de afectación, en focales y globales. En lo referente a los ictus hemorrágicos, éstos se clasifican en hematomas cerebrales y hemorragias subaracnoideas¹².

Según su duración, los **ictus isquémicos focales** se subdividen en ataque isquémico transitorio (AIT) e infarto cerebral¹²:

- **AIT:** es definido como *“un episodio de isquemia cerebral o monocular de duración inferior a 24 horas”*¹².
 - Respecto a la duración de los AIT, hay autores que la consideran excesiva ya que normalmente sólo dura unos minutos^{2, 12}. Durante estos minutos, los pacientes experimentan todos los síntomas de un ictus desapareciendo estos rápidamente y sin dejar secuelas, haciendo que en muchos casos los facultativos resten importancia a los hechos. Esto es un grave problema, ya que el AIT es un conato de ictus y hasta un tercio de las personas que lo han padecido sufrirán un ictus en un plazo de tiempo no mayor a doce meses si no se toman las medidas adecuadas².
- **Infarto cerebral:** dura más de 24 horas y se presenta como un déficit neurológico con presencia de necrosis tisular¹².
Se pueden clasificar según su causa subyacente y según su topografía¹².

Las **isquemias cerebrales globales** son debidas a la disminución del flujo sanguíneo en todo el encéfalo, pudiendo presentar lesiones asociadas en el cerebelo y causar muerte cerebral¹².

Los **hematomas o hemorragias cerebrales** se producen cuando la sangre se extravasa y empieza a ocupar el parénquima cerebral, produciéndose generalmente por problemas de hipertensión arterial (HTA). La gravedad de estos ictus se verá influenciada por la cantidad de sangre extravasada y de su localización¹².

La **hemorragia subaracnoidea (HSA)** es *“la extravasación de sangre directamente al espacio subaracnoideo”*, generalmente causada por la rotura de un aneurisma¹².

SÍNTOMAS DEL ICTUS

Los síntomas que puede manifestar un ictus se presentan de manera súbita y son:

- Hormigueo y debilidad en una de las mitades del cuerpo.
- Dificultad para hablar y para entender a los demás y confusión.
- Dificultad para ver con uno o ambos ojos, también de comienzo súbito.
- Dificultad para caminar, pérdida de la coordinación y el equilibrio y sensación de mareo.
- Dolor de cabeza fuerte de instauración brusca y de causa desconocida¹⁵.

El ictus es una urgencia médica y su lema es *“El tiempo es cerebro”*, ya que cada minuto que pasa desde que los síntomas se manifiestan hasta que se recibe el tratamiento es fundamental para aumentar las posibilidades de recuperación¹¹.

OBJETIVOS

- Realizar una revisión bibliográfica sobre los distintos factores de riesgo en el ictus:
 - Analizar los distintos factores de riesgo no modificables que influyen en el ictus.
- Revisar las distintas formas en las que estos factores de riesgo actúan en el ictus.

METODOLOGÍA

El trabajo consiste en una revisión bibliográfica con el objetivo de conocer los principales factores de riesgo no modificables que pueden favorecer la aparición del ictus.

Para definir los términos de búsqueda se utilizaron los Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS) obteniendo los siguientes resultados:

DESCRIPTOR EN INGLÉS	DESCRIPTOR EN CASTELLANO
Stroke	Accidente cerebrovascular
Risk factors	Factores de riesgo
Age factors	Factores de la edad
Heredity	Herencia
Ethnic groups	Grupos étnicos
Sex	Sexo

Tabla 2. Descriptores en lengua inglesa y castellana

Para llevar a cabo esta revisión se han consultado las bases de datos PubMed y Lilacs, realizando búsquedas tanto en inglés como en castellano. Además, se han utilizado los operadores booleanos pertinentes.

- **PubMed:** Se seleccionaron aquellos artículos que fueran revisiones, cuyo texto completo fuera de acceso gratuito, que no tuvieran más de 5 años, que estuvieran escritos en inglés y/o en castellano y que se aplicaran exclusivamente en humanos. Tras seleccionar estos filtros, se encontraron un total de 1360 artículos de los cuales se seleccionaron 87 tras leer el título y resumen de los mismos.
- **Lilacs:** Se seleccionaron aquellos artículos cuyo texto completo fuera de acceso gratuito, que no tuvieran más de 5 años, que estuvieran escrito en inglés y/o castellano y que se aplicaran exclusivamente a humanos. Tras seleccionar estos filtros se encontraron un total de 1018 artículos de los cuales tras leer el título y resumen se seleccionaron 9.

PUBMED		
Términos de búsqueda	Resultados	Artículos seleccionados
Accidente cerebrovascular	2786	
Stroke	2779	
Accidente cerebrovascular AND factores de riesgo	1	1
Stroke AND risk factors	721	32
Accidente cerebrovascular AND factores de la edad	0	0
Stroke AND age factors	195	6
Accidente cerebrovascular AND herencia	0	0
Stroke AND heredity	225	11
Accidente cerebrovascular AND grupos étnicos	0	0
Stroke AND ethnic groups	16	2
Accidente cerebrovascular AND sexo	0	0
Stroke AND sex	106	4
	1264	56

Tabla 3. Resultados de la búsqueda en PubMed.

LILACS		
Términos de búsqueda	Resultados	Artículos seleccionados
Accidente cerebrovascular	235	6
Stroke	391	0
Accidente cerebrovascular AND factores de riesgo	53	0
Stroke AND risk factors	100	0
Accidente cerebrovascular AND factores de la edad	50	1
Stroke AND age factors	113	1
Accidente cerebrovascular AND herencia	0	0
Stroke AND heredity	5	1
Accidente cerebrovascular AND grupos étnicos	0	0
Stroke AND ethnic groups	0	0
Accidente cerebrovascular AND sexo	21	0
Stroke AND sex	31	0
	999	9

Tabla 4. Resultados de la búsqueda en Lilacs.

Como criterios de inclusión se seleccionaron:

- Acceso gratuito al texto completo del artículo.
- Artículos escritos en castellano y/o inglés.
- Artículos modernos, es decir, que sean actuales. Para ello, se determina que la fecha de publicación esté comprendida entre 2010 y 2015.
- Que los artículos tengan una estructura científica.
- Que traten del tema del trabajo, es decir, que se centren en los factores de riesgo no modificables del ictus.

Los criterios de exclusión fueron:

- Falta de acceso al texto completo de manera gratuita.
- Aquellos no publicados en inglés y/o castellano.
- Artículos publicados antes del año 2010.
- Resultados de búsqueda superiores a 1000 artículos.
- Artículos cuya fuente de publicación sea dudosa o se desconozca.

Además, se utilizaron otras fuentes de información como la web de la OMS, la *Guía de buena práctica clínica en ictus* publicada por el Ministerio de Sanidad y Consumo y la *Estrategia en Ictus del Sistema Nacional de Salud*, publicada por el Ministerio de Sanidad y Política Social, entre otras.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

RAZA

Es casi imposible encontrar información que relacione las diferentes razas con el riesgo de padecer ictus, ya que la mayoría de los trabajos encontrados se centran en la población afroamericana, lo que hace que la información encontrada pueda estar sesgada.

En un artículo publicado por la Dra. Virginia J. Howard de la Universidad de Alabama en Birmingham, se indica que los índices de mortalidad en hispanos y asiáticos/pacífico isleños fueron similares y que ambos fueron inferiores a los índices de mortalidad en blancos. Una complicación encontrada fue que la mayoría de los grupos raciales incluye a personal de origen hispano y que el grupo “hispano” incluye a personas de otros grupos raciales. Además, ciertas fuentes de datos sobre algunos grupos raciales son poco fiables¹⁶.

Fue en el año 1970 cuando la disparidad en las estadísticas de mortalidad del ictus entre la población afroamericana y blanca comenzó a reconocerse. Este reconocimiento se produjo, en parte, gracias a 3 estudios de cohortes publicados durante la década de los 60 en los que se observaron disparidades en el riesgo de padecer un ictus entre afroamericanos y blancos¹⁶.

La mayor prevalencia de factores de riesgo como la hipertensión y la diabetes mellitus en afroamericanos son los factores más ampliamente reconocidos a la hora de contribuir al padecimiento de un ictus a lo largo de la vida¹⁶.

Los datos recogidos durante 13 años por el “*National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up Study*” demostraron que los factores de riesgo de la edad, sexo, educación y diabetes mellitus entre otros se encontraban presentes en un tercio de la población afroamericana de entre 35 y 75 años al comienzo del estudio. La población afroamericana presentaba una mayor prevalencia de diabetes mellitus e hipertensión y su nivel educativo era más bajo¹⁶.

El “*Greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study*” estudió la relación entre las comunidades con un estatus socioeconómico bajo y la incidencia de ictus para determinar la influencia del estatus socioeconómico en la incidencia del ictus, tanto en personas afroamericanas y como no afroamericanas. Se encontró que las comunidades más pobres tenían una mayor incidencia de accidente cerebrovascular pero que este efecto era igual para afroamericanos y blancos. El problema de este estudio fue que no era posible ajustar los factores de riesgo individuales al estudio, como la diabetes y la hipertensión, por lo que pudieron cometerse errores. Este estudio también hace hincapié en que, a pesar de que los afroamericanos tienen una mayor incidencia de ictus que los blancos, la letalidad es similar en ambos grupos¹⁶.

Otro estudio, “*The Reason for Geographic and Racial Differences in Stroke Study*”, se basó en el estudio de más de 30000 personas que habitaban en comunidades con edades medias iguales o superiores a 45 años. La finalidad de este estudio era analizar los factores que contribuían al exceso de mortalidad de afroamericanos en comparación con los blancos en la franja central de Estados Unidos. Contrariamente a los resultados del “*Greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study*”, este estudio indica que la incidencia del accidente cerebrovascular sólo explica en parte las diferencias de mortalidad entre blancos y afroamericanos, ya que la letalidad contribuye también a variar las tasas de mortalidad¹⁶.

Posteriormente, se llevaron a cabo nuevos análisis de los datos recogidos por “*The Reason for Geographic and Racial Differences in Stroke Study*” para determinar si ser afroamericano era factor de riesgo del ictus después de reajustar los factores de riesgo tradicionales (edad, sexo, tensión arterial, uso de medicación antihipertensiva, etc.) y el estatus socioeconómico (definido por el ingreso económico anual de los hogares y el nivel de educación). Los resultados mostraron que los afroamericanos comenzaban más pronto a utilizar medicación antihipertensiva, a desarrollar diabetes mellitus, a tener hábitos tabáquicos y su nivel socioeconómico era más bajo que el de los blancos. Este nuevo análisis también sugiere que la diferencia en el riesgo de accidente cerebrovascular en el ictus entre blancos y afroamericanos puede ser debida a una diferencia en el impacto de los factores de riesgo, siendo este impacto mayor en los negros que en los blancos¹⁶.

Otro de los artículos encontrados indica que hay mayor riesgo de enfermedad cardiovascular en afroamericanos en comparación con blancos no hispanos, asociándose este riesgo a tasas altas de obesidad, diabetes e hipertensión y, además, hace referencia a que esta disparidad étnica antes no estaba presente, señalando como ejemplo que en los años 20 la diabetes era más común en blancos que en afroamericanos¹⁷.

También indica que las tasas de obesidad son mayores en las personas afroamericanas, especialmente en las mujeres (señalando que más del 50% presentan un índice de masa corporal superior a 30 kg/m²) y durante la infancia, teniendo como consecuencia un aumento de la frecuencia de diabetes del 50%¹⁷.

Por otra parte, el artículo señala que los afroamericanos tienen una menor frecuencia de aparición del síndrome metabólico y menos enfermedades hepáticas no relacionadas con el alcohol, debido a que presentan menores niveles de hipertrigliceridemia y mayores niveles de colesterol del alta densidad (HDL)¹⁷.

VARIABLE	AFROAMERICANOS	BLANCOS
Obesidad (%)	37♂ 53♀	33♂ 32♀
Obesidad infantil (%)	21♂ 23♀	16♂ 13♀
Hígado graso (%)	24	33
Prevalencia de diabetes (%)	11.3	6.8
Hipertensión (%)	41.3	28.6

Tabla 5. Comparación entre afroamericanos y blancos de la prevalencia de los riesgos cardiovasculares más comunes¹⁷.

Este mismo artículo señala que el aumento de la frecuencia del accidente vascular y de la insuficiencia cardiaca en afroamericanos es debido a la hipertensión arterial y sus consecuencias (aterosclerosis). La cuestión es que la aterosclerosis no aparece sólo por niveles altos de tensión arterial sino que va asociada, en otros, al tabaco y los niveles de lípidos en sangre. Curiosamente, los afroamericanos fuman menos en comparación con los blancos y presentan menos calcificaciones de las

arterias coronarias, pudiendo relacionarse este hecho con la genética. Sin embargo, la incidencia de aterosclerosis de las arterias coronarias es mayor en afroamericanos. Esto puede ser debido a múltiples factores, de entre los que se destacan los bajos niveles de educación, el difícil acceso a la sanidad y la dieta, que ha cambiado mucho en las últimas décadas, conteniendo ahora muchos más azúcares añadidos¹⁷.

SEXO

El ictus presenta un claro dimorfismo sexual, por lo cual es importante conocer las razones de este. Este dimorfismo, que todavía solamente ha comenzado a estudiarse, puede deberse a:

- Factores intrínsecos (es decir, los cromosomas sexuales), variables durante toda la vida.
- Hormonas sexuales, que varían a lo largo de la vida y, por supuesto, son distintas en el hombre y en la mujer^{18, 19}.

El género influye de manera considerable en el ictus. Los hombres tienen una mayor predisposición a padecer ictus que las mujeres en la infancia, sin embargo, esta diferencia se iguala en la adolescencia. Después de la treintena, la predominancia del ictus en los hombres vuelve a instaurarse. Las mujeres premenopáusicas padecen menos ictus que los hombres de su misma edad. Sin embargo, con la llegada de la menopausia y a medida que avanza el tiempo, son las mujeres las que tienen mayores probabilidades de padecer ictus. Cuando una mujer padece un ictus, este suele ser más grave que los padecidos por los hombres y, además, presentan un menor índice de recuperación y un mayor grado de discapacidad que los hombres^{18, 19, 20, 21}. Esta variación a lo largo de la vida se considera que es debida a las hormonas sexuales (estrógenos, progesterona y testosterona)²².

En el ser humano hay 23 pares de cromosomas, de los cuales un par es el que codifica el sexo. En las mujeres, hay dos cromosomas X y en el hombre hay un cromosoma X y un cromosoma Y. El cromosoma Y es un 40% más pequeño que el

X y codifica el comportamiento sexual masculino. El cromosoma X contiene genes tan importantes como los encargados de la coagulación de la sangre o de la pigmentación visual. Como los hombres sólo tienen un cromosoma X, son más susceptibles de padecer desórdenes hereditarios, como la hemofilia y el daltonismo y además, debido a esto, lo padecen con mayor frecuencia que las mujeres. Esto explica por qué el ser hombre es considerado un factor de riesgo a la hora de padecer ictus²³.

Hay una gran evidencia de que los estrógenos (concretamente el 17 β -estradiol) tienen un efecto protector contra el ictus, ya que se puede unir a las células musculares lisas y a las células endoteliales y provocar vasodilatación. Esto es debido a que presentan receptores específicos y enzimas que interactúan con las hormonas sexuales produciendo dicho efecto vasodilatador^{22, 24}.

Durante los 10 años posteriores a la menopausia, el riesgo de padecer ictus se dobla en la mujer. En esta etapa, los niveles de estrógenos se reducen hasta en un 60%, favoreciendo un incremento de los andrógenos, que podrían contribuir a incrementar el riesgo cardiovascular. El comienzo prematuro de la menopausia podría influir en el riesgo de padecer ictus, pero todavía no hay demasiadas evidencias como para poder afirmarlo²⁵.

En cuanto a la progesterona, no se sabe mucho sobre si tiene algún efecto neuroprotector. Numerosos estudios sugieren que puede tener un papel neuroprotector en el ictus, ya que la administración de progesterona puede reducir el área cortical infartada en mujeres de mediana edad²⁵.

Respecto a la testosterona, los efectos que causan no están bien delimitados todavía en relación con el ictus^{26, 27}.

Hay dos rangos de edad en los cuales la mujer es más susceptible de padecer un ictus que el hombre: los que rodean la edad media del embarazo (19-30 años) y los que rodean la edad media de la menopausia (45-54 años)²⁷.

Durante el primer rango de edad, es común que la mujer recurra a anticonceptivos orales para prevenir embarazos. Se cree que los anticonceptivos pueden representar un factor de riesgo para este rango de edad, ya que introducir hormonas externas en presencia de las internas podría causar efectos cardiovasculares adversos. A pesar de ser una afirmación controvertido, sí que parece haber un leve incremento de riesgo, pero este efecto es mitigado usando las dosis adecuadas de etinil-estradiol o usando anticonceptivos orales compuestos únicamente por progestina. Además, este riesgo se encuentra asociado generalmente a la hipercolesterolemia, la obesidad y otros factores de riesgo trombóticos, por lo que su riesgo es muy bajo en mujeres sanas. Numerosos estudios han demostrado que las fórmulas compuestas sólo por progestina no presentan relación con el incremento del riesgo de padecer ictus^{23, 27, 28}.

Aunque padecer un ictus durante el embarazo no es usual, el riesgo de padecerlo es mayor en mujeres embarazadas que en mujeres no embarazadas, siendo la causa principal la hipertensión arterial relacionada con la preeclampsia y la eclampsia. Una mujer con hipertensión durante el embarazo tiene de 6 a 9 veces más probabilidades de padecer un ictus durante el embarazo que una mujer normotensa. Durante el embarazo se presenta además un estado de hipercoagulabilidad al incrementarse los niveles de proteína S, el fibrinógeno, el activador del inhibidor del plasminógeno-1. Estos cambios no vuelven a su estado inicial hasta aproximadamente dos meses después del parto, lo que refleja el hecho de que durante el tercer trimestre del embarazo y el puerperio hay un mayor riesgo de padecer ictus. Las cesáreas también se han asociado al ictus durante el puerperio, pero apenas hay evidencias que justifiquen esta afirmación^{27, 28, 29}.

Respecto a la menopausia, el riesgo de padecer ictus aumenta de igual manera después de su comienzo independientemente de si ésta llega de manera natural o debida a una intervención quirúrgica²⁸.

EDAD

Numerosos estudios demuestran que las consecuencias y las secuelas producidas por un ictus generalmente son mucho más graves que las producidas si se padece un ictus durante la juventud³⁰.

La morbimortalidad en ancianos no está relacionada con el ictus per se. Estudios revelan que la severidad y la localización de los ictus no difiere entre jóvenes y ancianos pero, sin embargo, estos últimos padecen mayores secuelas y las tasas de mortalidad son mayores. Esto se debe a los procesos de envejecimiento celular y a que las personas de edad avanzada suelen presentar además enfermedades asociadas³¹.

La edad es uno de los factores de riesgo más importantes, ya que a medida que se envejece el deterioro neurológico es mayor y el encéfalo es más susceptible a diversas patologías, como el ictus. Además, la capacidad de recuperación es menor³⁰.

Los cambios que se han producido en un cerebro envejecido se atribuyen a varios motivos, entre ellos el envejecimiento celular y la genética basada en el envejecimiento. Conocer los cambios que se han producido en un cerebro viejo en comparación con uno joven ayuda a elaborar un tratamiento mucho más adecuado y efectivo^{30, 31}.

Durante el envejecimiento se producen cambios a nivel tanto a nivel global como regional. Por ejemplo, la pérdida de sustancia gris es general, pero en los lóbulos frontales es donde más materia gris se suele perder^{30, 31}.

Aparte de estos cambios, también se producen otros a nivel neuroquímico y fisiológico, como la disminución del flujo de sangre en las zonas frontal y temporocortical y en la región subcortical^{30, 31}.

Todos estos cambios que se producen durante el envejecimiento se asocian en parte a una desregulación del sistema inmunológico. Con la edad, se incrementa la secreción del factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α) y disminuye la producción de la interleuquina 10 (IL-10), que es un antioxidante. Estas secreciones son producidas en muchas células de nuestro cuerpo y actúan sobre células específicas del sistema nervioso, como son los astrocitos, las células de la glía y sobre las células endoteliales. Todos estos cambios que se van produciendo en el organismo se encuentran influenciados por la genética, el modo de vida y el medio ambiente, por lo que afectarán a cada individuo de forma distinta^{30, 31}.

La edad avanzada y los cambios que se producen con ella no sólo incrementan el riesgo de padecer patologías, si no que la recuperación después de las mismas se ve afectada. En el caso del ictus, se produce una rápida cicatrización glial debido a una mala respuesta inflamatoria, que impiden el paso de las ramificaciones de los axones por la zona afectada y, por lo tanto, impidiendo la recuperación del paciente³⁰.

GENÉTICA

Para entender los motivos por los que se produce un ictus es necesario tener en cuenta, a parte de los factores externos, la predisposición de cada individuo a padecerlo. Esta predisposición viene determinada por la genética, ya que el ictus presenta un importante componente hereditario³². La genética se considera un factor de riesgo importante que ayuda a explicar los ictus “espontáneos”, es decir, los que se producen cuando no hay presencia de factores de riesgo³³. El estudio prospectivo Framingham determinó que un antecedente de ictus en los progenitores supondrá para su descendencia tener 3 veces más probabilidades de padecer un ictus que aquellos que no tienen antecedentes³⁴. Gracias a los avances tecnológicos se han podido descubrir diversos genes y vías metabólicas asociadas al ictus.

El ictus es una enfermedad compleja, es decir, presenta una etiopatología diversa. Aun así, los antecedentes familiares juegan un papel muy importante aunque, a diferencia de las enfermedades monogénicas, no dependen

exclusivamente de ellos para desarrollarse³². Diversas investigaciones llevadas a cabo han demostrado que los diferentes subtipos de ictus responden a diferentes alteraciones genéticas. El objetivo de estas investigaciones es el desarrollo de la farmacogenómica, que pretende seleccionar el mejor tratamiento para cada paciente en base a su genotipo³³.

La heredabilidad del ictus isquémico es de entre el 30% y el 50%, siendo los del tipo aterosclerótico los más relacionados con los antecedentes familiares. Además, diversas mutaciones del mismo gen varían la manifestación clínica del ictus e incluso su cuadro clínico (ocurriendo esto, aparte de en los ictus ateroscleróticos, en los lacunares y en los cardioembólicos). Esta heterogeneidad genética supone una dificultad añadida a la hora de investigar la genética del ictus³².

¿Cómo se realizan los estudios genéticos del ictus?

A la hora de investigar las causas genéticas que puede llegar a provocar un ictus se prescinde de la herencia mendeliana clásica. La mayoría de las investigaciones se llevan a cabo mediante estudios de casos y controles en los que se estudian las diferentes variaciones genéticas en la población enferma respecto a la no enferma. Estos estudios denominados de variantes comunes o polimorfismos de nucleótido simple (SNP) se fundamentan en los diseños de *candidate gen* y de *genoma wide association studies* (GWAS). Para estudiar variaciones infrecuentes ha sido necesario el reciente desarrollo de técnicas de *secuenciación completa del exoma*³².

Otros estudios se centran en la variación del número de copias o el estudio del epigenoma³².

- Estudios “candidate gene”: se basa en seleccionar genes que codifican proteínas que puedan estar asociadas al ictus. Se identifican los diversos SNP, seleccionando los más representativos, se comparan con el genotipo de una población y se determina si hay asociación entre las variaciones genéticas y el espectro clínico mediante un análisis estadístico³².

- En relación con el ictus isquémico se han encontrado múltiples genes que pueden tener relación con él, pero un estudio reciente demostró que el análisis de los SNP carecía de significación estadística³².
- En cuanto a los ictus hemorrágicos, se han conseguido asociar mutaciones de los genes COL4A1 y COL4A2 con las hemorragias intracraneales. Estos genes codifican la síntesis del colágeno tipo IV α 1 y α 2, que son un componente principal de la mayoría de las membranas basales del organismo. Además, el riesgo de padecer hemorragia intracraneal lobar se ve incrementado en individuos que presentan haplotipos ϵ 2 y ϵ 4 del gen apolipoproteína E, que se asocian con niveles elevados de colesterol de baja densidad (LDL)^{32, 35, 36}.
- Genoma wide association studies (GWAS): se basa en el estudio mediante casos y controles gracias al International HapMap Project, que es un proyecto creado en 2002 con el fin de desarrollar un mapa de haplotipos del genoma humano. La dificultad de estos estudios reside en que los tamaños muestrales son muy grandes y su interpretación es difícil³².
 - En relación con el ictus se han encontrado dos variantes relacionadas con los genes PITX2 y ZFHX3 y el riesgo de padecer ictus cardioembólico. Gracias a esta técnica también se ha encontrado relación entre un SNP del gen HDAC9 y el riesgo de padecer ictus aterotrombótico. Además, gracias al GWAS se ha demostrado una relación entre la presencia de la enfermedad de la arteria coronaria y el ictus isquémico^{32, 37}.
- Secuenciación del exoma: detectan variaciones infrecuentes que el GWAS no detecta. Es una técnica que todavía se está desarrollando³².

PRINCIPALES ARTÍCULOS PUBLICADO EN REVISTA DE GRAN IMPACTO EN EL MARCO DEL INTERNATIONAL STROKE GENETICS CONSORTIUM			
	Tipo de ictus y subtipo	Cromosoma implicado	Conclusión
Gschwendter A. <i>Annals of Neurology</i> , 2009	Ictus isquémico. TOAST: aterosclerótico	Cromosoma 9p región 21.3: rs1535358	Este locus implicado también en la CI se encuentra relacionado con ictus de etiología aterotrombótica.

Biffi A. <i>Annals of Neurology</i> , 2010	Hemorragias lobares hipertensivas	2 variantes de APOE cromosoma 19: rs7412 y rs429358	Fuerte asociación entre variantes APOE e HIC lobar, sobre todo en HIC relacionadas con AAC.
Lemmens R. <i>Stroke</i> , 2010	Ictus isquémico. TOAST: cardioembólico	Variante del cromosoma 4q25: rs1906591	Replican la asociación de la variante rs1906591 del cromosoma 4q25 con la FA y el ictus de etiología CE. No se asocia con otros subtipos de ictus.
Biffi A. <i>Lancet Neurology</i> , 2011	HIC lobares	2 variantes de APOE cromosoma 19: rs7412 y rs429358	La presencia de alelos APOE ϵ 2 se asocia a un mayor volumen de HIC, probablemente por el papel del ϵ 2 en la severidad de la vasculopatía por AAC.
ISGC & WTCCC2. <i>Nature genetics</i> , 2012	Ictus isquémico. TOAST: aterosclerótico	Cromosoma 7p21.1 (rs11984041). Gen HDAC9	Replican el locus ya conocido 9p21. Identifican nueva asociación en el cromosoma 7p21.1 El mecanismo no se conoce.

Abreviaturas: AAC: angiopatía amiloide cerebral; CE: cardioembólico; CI: cardiopatía isquémica; FA: fibrilación auricular; HIC: hemorragia intracerebral; TOAST: Trial Org. 10172 in Acute Stroke Treatment.

Tabla 6. Principales artículos publicados en revista de gran impacto en el marco del International Stroke Genetics Consortium³²

GENES Y LOCI ASOCIADOS A ICTUS ISQUÉMICOS DE LOS GRANDES VASOS	
Gen o locus	Polimorfismo de nucleótido único
9p21.3	rs2383207
HDAC9	rs11984041
6p21.1	rs556621
LPA	rs10455872 y rs3798220 (combinados suponen un mayor riesgo)
PHACTR1	rs12526453

Abreviaturas: HDAC: histona deacetilasas; LPA: apolipoproteína A; PHACTR: regulador de la fosfatasa y actina.

Tabla 7. Genes y loci asociados a ictus isquémicos de los grandes vasos³⁸

Además de estas alteraciones genéticas, hay algunas enfermedades monogénicas en las que el ictus se puede producir debido a las alteraciones que estas enfermedades causan en la persona que las padece. Estas alteraciones comienzan a edades tempranas y afectan a varios sistemas y organismos. Es muy importante la detección de estas enfermedades para poder comenzar con el tratamiento adecuado lo más pronto posible y, si fuera necesario, hablar con las familias para llevar a cabo un estudio genético³⁹.

TRASTORNOS MONOGÉNICOS ASOCIADOS AL ICTUS		
Trastorno	Mecanismo del ictus	Genes implicados
CADASIL	Arteriopatía de vasos pequeños	Notch3; autosómico recesivo
CARASIL	Arteriopatía de vasos pequeños	HTRA1; autosómico recesivo
Enfermedad de Fabry	Arteriopatía de pequeños y grandes vasos; cardioembolismos	GAL; ligado al cromosoma X
Anemia de células falciformes	Arteriopatía de pequeños y grandes vasos; oclusión de los vasos	β globina humana; autosómico recesivo
MELAS	Disfunción mitocondrial	Múltiples mutaciones de ADN mitocondrial materno
Homocistinuria	Arteriopatía de vasos grandes, rotura de la arteria cervical, cardioembolismos	CBS, autosómico recesivo
Síndrome de Ehlers-Danlos de tipo IV	Rotura de la arteria cervical	COL3A1, autosómico dominante
Síndrome de Marfan	Cardioembolismo; rotura de la arteria cervical	FBN1, autosómico dominante

HANAC	Arteriopatía de los vasos pequeños	COL4A1, autosómico dominante
HCHWA	Arteriopatía hemorrágica de los vasos pequeños	APP, autosómico dominante
Síndrome Moya-Moya	Vasculopatía intracraneal no aterosclerótica de los grandes vasos	ACTA2, autosómico dominante
HERNS	Arteriopatía de los vasos pequeños	Cromosoma 3p21 locus, gen desconocido, autosómico recesivo

Abreviaturas: **APP:** proteína precursora del amiloide; **CADASIL:** arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía; **CARASIL:** Arteriopatía cerebral autosómica recesiva con infartos subcorticales y leucoencefalopatía; **CBS:** cistationina beta-sintasa; **FBN:** fibrilín; **GAL:** galactoxidasa; **HANAC:** Angiopatía hereditaria con nefropatía, aneurismas y calambres musculares; **HCHWA:** hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis; **HERNS:** endotelopatía hereditaria con retinopatía, nefropatía e ictus; **HTRA:** peptidasa sérica con exigencia de alta temperatura; **ICH:** hemorragia intracerebral; **MELAS:** encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y accidente cerebrovascular

Tabla 8. Trastornos monogénicos asociados al ictus³⁹

CONCLUSIONES

1. Respecto a la raza no se han podido obtener muchos datos, ya que sólo se han encontrado artículos que comparan la población afroamericana con la blanca obviando el resto de razas. Los datos que se han obtenido respecto a las razas afroamericana y blanca indican una mayor prevalencia del ictus en la población afroamericana. Esta prevalencia ha ido aumentando en el último siglo y se achaca sobre todo al estatus socioeconómico, al nivel de estudios y a la dieta.

2. Ser hombre es un factor de riesgo, ya que sólo tienen un cromosoma X. Por otra parte, en varias etapas de la vida las mujeres superan a los hombres en cuanto a la prevalencia del ictus. Esto se debe a los diferentes cambios hormonales que se producen a lo largo de la vida de la mujer y los diversos cambios fisiológicos que sufren a lo largo de esta, como son los producidos durante el embarazo y durante la menopausia.

3. La edad es un factor de riesgo importante en el ictus debido al deterioro que se produce en el organismo a medida que se envejece. Además, la recuperación después del ictus es mucho más complicada.

4. La influencia de la genética en el ictus es un hecho contrastado. Son muchas las alteraciones genéticas que pueden favorecer la aparición del ictus, pero no hace falta que se den todas para que el riesgo de padecer un ictus se vea incrementado. Además, ciertas alteraciones monogénicas pueden favorecer la aparición del ictus debido a las alteraciones que presentan. Aunque ya se han encontrado muchas evidencias de la relación de la genética con el ictus todavía queda mucho por investigar.

5. Los factores de riesgo se encuentran siempre relacionados entre sí y deben ser estudiados de forma holística en cada paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Who.int [Internet]. Organización Mundial de la Salud. c2016 [citado 3 abril 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/>
2. Ictussen.org [Internet]. España: Sociedad Española de Neurología. c2016 [citado 4 abril 2016]. Disponible en: <http://www.ictussen.org/?q=node/90>
3. Strokeassociation.org [Internet]. Dallas: American Heart Association; c2014-2016 [citado 4 abril 2016]. Disponible en: http://www.strokeassociation.org/STROKEORG/AboutStroke/AboutStroke_UCM_308529_SubHomePage.jsp
4. Davalos LF, Málaga G. El accidente cerebrovascular en el Perú: una enfermedad prevalente olvidada y desatendida. Rev Peru Med Exp Salud Pública [Internet]. Abril 2014 [citado 5 abril 2016]; 31(2):393-401. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1726-46342014000200040&script=sci_arttext
5. Ictusfederacion.es [Internet]. Barcelona: Federación Española de Ictus; c2012-2016 [citado 4 abril 2016]. Disponible en: <http://www.ictusfederacion.es/el-ictus/>
6. Díaz J. Ictus cardioembólico: epidemiología. Neurología. Marzo 2012 [citado 5 abril 2016]; 27(suppl 1):4-9. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-articulo-ictus-cardioembolico-epidemiologia-90140419>
7. Prieto Pellitero, MP. Protocolo de cuidados de enfermería para las Unidades de Ictus de Castilla y León [Internet]. España: Universidad de Valladolid; 2015 [citado 4 abril 2016]. Disponible en: <http://uvadoc.uva.es/handle/10324/11835>
8. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica para el manejo de pacientes con Ictus en Atención Primaria. Guía de Práctica Clínica para el manejo de pacientes con Ictus en Atención Primaria. Plan de Calidad para el

Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Agencia Laín Entralgo de la Comunidad de Madrid; 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: UETS N° 2007/5-2

9. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte [Internet]. Madrid: Instituto Nacional de Estadística; 2015 [citado 5 abril 2016]. Disponible en: <http://www.ine.es/prensa/np896.pdf>

10. Caballero J, Ulecia MA, González E, Lagares M. Estrategias adecuadas en la enfermedad cardiovascular. Los pacientes de alto riesgo. Med Clin. 2010 julio 18 [citado 5 abril 2016]; 133(07):261-71. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-estrategias-adecuadas-enfermedad-cardiovascular-los-13139878>

11. Martínez-Vila E, Murie M, Pagola I, Irimia P. Enfermedades cerebrovasculares. Medicine. Febrero 2011 [citado 6 abril 2016]; 10(72):4871-81. Disponible en: <http://www.elsevierinstituciones.com/ficheros/pdf/62/62v10n72a13191296pdf001.pdf>

12. Ministerio de Sanidad y Política Social. Estrategia en Ictus del Sistema Nacional de Salud. Madrid. 2009

13. Soto FJ. Prevención primaria y secundaria en el accidente vascular encefálico isquémico. Rev Med Clin Condes. 3 mayo 2010 [citado 5 abril 2016]; 20:267-75. Disponible en: http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=90432238&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=202&ty=85&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=202v20n03a90432238pdf001.pdf

14. Kuklina EV, Tong X, George MG, Bansil P. Epidemiology and prevention of stroke: a worldwide perspective. Expert Rev Neurother. Febrero 2012 [citado 6 abril

2016]; 12(2):199-208. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4478589/>

15. Stroke.org [Internet]. Centennial: National Stroke Association; c2016 [citado 6 abril 2016]. Disponible en: <http://www.stroke.org/stroke-resources/raise-awareness-stroke/stroke-awareness-resource-center/%C2%BFqu%C3%A9-es-un-ataque-cerebral>

16. Howard VJ. Reasons underlying racial differences in stroke incidence and mortality. *Stroke*. 2013 [citado 9 abril 2016]; 44[suppl 1]:S126-28. Disponible en: http://stroke.ahajournals.org/content/44/6_suppl_1/S126.extract

17. Saab KR, Kendrick J, Yracheta JM, Lanaspá MA, Pollard M, Johnson RJ. New Insights on the Risk for Cardiovascular Disease in African Americans: The Role of Added Sugars. *J Am Soc Nephrol*. Febrero 2015 [citado 12 abril 2016]; 26(2):247-57. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4310665/>

18. Gibson CL. Cerebral ischemic stroke: is gender important?. *J Cereb Blood Flow Metab*. Septiembre 2013 [citado 10 abril 2016]; 33(9):1355-61. Disponible en: <http://jcb.sagepub.com/content/33/9/1355.abstract>

19. Koellhoffer EC, McCullough. The effects of estrogen in ischemic stroke. *Transl Stroke Res*. Agosto 2013 [citado 10 abril 2016]; 4(4):390-401. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4275797/>

20. Wilson ME. Stroke: Understanding the differences between males and females. *Pflugers arch*. Mayo 2013 [citado 10 abril 2016]; 465(5):595-600. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3654052/>

21. Gall SL, Tran PL, Martin K, Blizzard L, Srikanth V. Sex Differences in Long-Term Outcomes After Stroke Functional Outcomes, Handicap, and Quality of Life. *Stroke*. Mayo 2012 [citado 10 abril 2016]; 43(7):1982-7. Disponible en: <http://stroke.ahajournals.org/content/43/7/1982.long>

22. Haast RAM, Gustafson DR, Kiliaan AJ. Sex differences in stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* Diciembre 2012 [citado 10 abril 2016]; 32(12):2100-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2637395/>
23. Harvey RE, Coffman KE, Miller VM. Women-specific factors to consider in risk, diagnosis and treatment of cardiovascular disease. *Womens Health (Lond Engl.)* Marzo 2015 [citado 10 abril 2016]; 11(2):239-57. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4386625/>
24. Ritzel RM, Capozzi LA, McCullough LD. Sex, stroke, and inflammation: the potential for estrogen mediated immunoprotection in stroke. *Horm Behav.* Febrero 2013 [citado 10 abril 2016]; 63(2):238-53. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3426619/>
25. Lisabeth L, Bushnell C. Menopause and stroke: an epidemiologic review. *Lancet Neurol.* Enero 2012 [citado 10 abril 2016]; 11(1):82-91. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3615462/>
26. Quillinan N, Deng G, Grewal H, Herson PS. Androgens and stroke: Good, bad or indifferent?. *Exp Neurol.* Septiembre 2014 [citado 15 abril 2016]; 259: 10-5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24512750>
27. Roy-O'Reilly M, McCullough. Sex differences in stroke: the contribution of coagulation. *Exp Neurol.* Septiembre 2014 [citado 10 abril 2016]; 259:16-27. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24560819>
28. Manson JE, Bassuk SS. Biomarkers of cardiovascular disease risk in women. *Metabolism.* Marzo 2015 [citado 11 abril 2016]; 64(3 Suppl 1):S33-9. 29. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4310209/>

29. Tate J, Bushnell C. Pregnancy and stroke risk in women. *Womens Health (Lond Engl.)* Mayo 2011 [citado 12 abril 2016]; 7(3):363-74. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3137888/>
30. Liu F, McCullough LD. Interactions between age, sex and hormones in experimental ischemic stroke. *Neurochem Int.* Diciembre 2012 [citado 12 abril 2016]; 61(8):1255-65. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3516397/>
31. Lucke-Wold BP, Turner RC, Lucke-Wold AN, Rosen CL, Huber JD. Age and the metabolic syndrome as risk factors for ischemic stroke: improving preclinical models of ischemic stroke. *Yale J Biol Med.* Diciembre 2012 [citado 13 abril 2016]; 85(4):523-39. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3516893/>
32. Giralt-Steinhauer E, Jiménez-Conde J, Soriano C, Mola M, Rodríguez-Campello A, Cuadrado-Godia E, et al. Aproximación al conocimiento de las bases genéticas del ictus. Consorcio español de genética del ictus. *Neurología.* Noviembre 2014 [citado 13 abril 2016]; 29(9):560-6. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-articulo-aproximacion-al-conocimiento-las-bases-90360603>
33. Markus HS. Stroke genetics: prospects for personalized medicine. *BMC Med.* Septiembre 2012 [citado 14 abril 2016]; 10:113. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23016624>
34. Whung S-F, Hickey KT, Taylor JY, Gallek MJ. Cardiovascular genomics. *J Nurs Scholarsh.* Marzo 2013 [citado 20 abril 2016]; 45(1):60-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23368089>
35. Khan TF, Shah T, Prieto D, Zhang W, Price J, Fowkes GR et al. Apolipoprotein E genotype, cardiovascular biomarkers and risk of stroke: Systematic review and meta-analysis of 14015 stroke cases and pooled analysis of primary biomarker data from up to 60883 individuals. *International Journal of Epidemiology [Internet].* Febrero 2013 [citado 27 abril 2016]; 42:475-92

36. Sotos-Prieto M, Francés F, Corella D. Impacto de la apolipoproteína A5 en el riesgo cardiovascular. Modulaciones genéticas y ambientales. Rev Med Chile [Internet]. Julio 2010 [citado 27 abril 2016]; 138:868-80

36. Dichgans M, Malik R, König IR, Rosand J, Clarke R, Gretarsdottir S, et al. Shared Genetic susceptibility to ischemic stroke and coronary artery disease a genome-wide analysis of common variants. Stroke. Enero 2014 [citado 14 abril 2016]; 45(1):24-36. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24262325>

37. Meschia JF, Tournier-Lasserre E. Advances in stroke: genetics 2012. Stroke. Febrero 2013 [citado 22 abril 2016]; 44(2):309-10. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23321446>

38. Rost NS. Clinical neurogenetics: stroke. Neurol Clin. Noviembre 2013 [citado 22 abril 2016]; 31(4). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3815700/>