



Universidad Nacional Autónoma de México
Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas
Odontológicas y de la Salud

Alteraciones de la reactividad cerebrovascular en una población de adultos jóvenes con síndrome metabólico

Tesis
que para optar por grado de Maestría en Ciencias Médicas

Presenta:
Isael Ranulfo Reyes Melo

Tutor
Dr. en C. Carlos Gerardo Cantú Brito
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador
Zubirán

México D.F. a Noviembre del 2015



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.

ÍNDICE

ABREVIATURAS	3
INDICE DE TABLAS	4
INDICE DE FIGURAS	5
RESUMEN	6
MARCO TEORICO	7
Síndrome Metabólico	7
Evaluación no invasiva de la circulación cerebral mediante Doppler transcraneal	10
Evaluación de la reactividad cerebrovascular por ultrasonido Doppler transcraneal	11
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
JUSTIFICACIÓN	15
PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN	16
HIPÓTESIS	17
OBJETIVOS	18
MÉTODO	19
Diseño del estudio	19
Consideraciones éticas	19
Estrategia general	19
Criterios de inclusión	19
Criterios de exclusión	20
Criterios de eliminación	20
Cálculo del tamaño de muestra y análisis estadístico	20
Capacitación	21
Descripción de los Procedimientos	21
RESULTADOS	23
DISCUSIÓN	33
LIMITACIONES DEL ESTUDIO	35
CONCLUSIONES	36
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37

Índice de Abreviaturas

AACE	The American Association of Clinical Endocrinologists
ACM	Arteria cerebral media
AHA/NHLBI	The American Heart Association and the National Heart, Lung and Blood Institute
BHI	Breath-Holding Index
DM	Diabetes mellitus
DTC	Doppler Transcraneal
EGIR	The European Group for the Study of Insulin Resistance
EVC	Enfermedad vascular cerebral
EVCi	Enfermedad vascular cerebral isquémica
BHT	Breath-Holding Test
HAS	Hipertensión arterial sistémica
IDF	International Diabetes Federation
IRR	Índice de retención respiratoria
MMSE	Mini-mental test
NCEP-ATP III	The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III
OMS	Organización mundial de la salud
RCV	Reactividad cerebrovascular
SM	Síndrome metabólico
UDTC	Ultrasonido Doppler Transcraneal
VM	Velocidad media

Índice de tablas

1.	Criterios diagnósticos del SM de acuerdo a las diferentes organizaciones mundiales de salud	7
2.	Criterios diagnósticos del SM de acuerdo a NCEP-ATPIII	8
3.	Criterios diagnósticos del SM de acuerdo a IDF	9
4.	Valores normales del registro ultrasonido Doppler transcraneal a través de la ventana transtemporal.	11
5.	Valores normales del índice de apnea ó BHI (RCV) para la ACM	12
6.	Características generales de los pacientes con SM	24
7.	Datos demográficos de los pacientes con SM	25
8.	Parámetros sanguíneos de los pacientes con SM	25
9.	Velocidades de flujo de las arterias del polígono de Willis, determinadas mediante UDTC	27

Índice de figuras

1.	Registro de la arteria cerebral media mediante Doppler transcraneal	10
2.	Momentos críticos de la estrategia general del estudio	20
3.	RCV en sujetos con SM con edad ≤ 45 años	28
4.	Distribución de la RCV por género	28
5.	Distribución de la RCV de acuerdo a la edad	29
6.	Distribución de la RCV de acuerdo al antecedente de hipertensión	29
7.	Distribución de la RCV de acuerdo a la presencia de hipoalfalipoproteinemia	30
8.	Distribución de la RCV de acuerdo a la presencia de hipertrigliceridemia	30
9.	Distribución de la RCV de acuerdo al número de componentes del SM	31
10.	Gráfica de dispersión de puntos que muestra la correlación entre la RCV y la uricemia en pacientes con SM	31
11.	Gráfica de bosque que muestra los OR de los factores que se asociaron de forma independiente con una RCV <0.75 %/seg en pacientes con SM	32

RESUMEN

Antecedentes. El síndrome metabólico (SM) tiene una prevalencia en México de 36.8% (criterios NCEP-ATP-III). Se asocia con un mayor riesgo de presentar enfermedad vascular cerebral (EVC) isquémica. La reactividad cerebrovascular (RCV) es la capacidad adaptativa de regular el flujo sanguíneo cerebral. Su reducción predice un mayor riesgo de infarto cerebral agudo. La RCV está íntimamente relacionada al grado de enfermedad de grandes, medianos y pequeños vasos. Sin embargo, la RCV aún no está completamente caracterizada en los pacientes con SM, en las diferentes poblaciones.

Objetivo. Caracterizar la reactividad cerebrovascular en adultos jóvenes mexicanos con SM. Secundariamente, identificar los componentes del SM que determinan en mayor medida estas alteraciones, para evaluar si éstas variables influyen sustancialmente en la RCV de los adultos jóvenes con este síndrome.

Métodos. El diseño es descriptivo, transversal y observacional. La hipótesis es que la RCV en una población de adultos jóvenes con SM será baja (BHI <1.0 %/seg) y el componente del SM que determinará en mayor medida la RCV será la hipertensión arterial sistémica. Se incluyeron pacientes con SM ≤ 45 años de edad, para aislar los efectos del envejecimiento sobre la RCV. Estimamos que un mínimo de 24 pacientes tendría la capacidad de detectar una diferencia de al menos 0.10 %/seg, considerando un error alfa de 5% y beta de 20%. Dado que el objetivo secundario fue estratificar por componentes del SM para identificar aquél con mayor influencia en el BHI, se analizó por 4 veces el tamaño de muestra mínimo, es decir 96 pacientes como mínimo. Se estudiaron variables demográficas, clínicas, neuroimagen, laboratorio y el BHI mediante ultrasonido Doppler transcraneal (UDTC). Se realizaron análisis univariable para la identificación de diferencias en medias, medianas y proporciones, para con ello detectar posibles asociaciones con los componentes del SM y el BHI. Se realizaron además modelos multivariable mediante regresión logística binaria para evaluar la participación independiente de cada componente del SM en la variabilidad y magnitud del BHI.

Resultados. Se incluyeron 97 sujetos (54.6% hombres) con media de la edad de 36.54 años (DE \pm 6.15), IMC promedio 40.65 (DE \pm 8.86) y perímetro abdominal de 119.55 cm (DE \pm 20.15). El 96% de los pacientes presentaron una RCV inferior a la de la población normal para ese grupo etario (percentil 5 para sujetos sanos >45 años: 0.96 %/seg). Los hombres presentaron una RCV significativamente menor a las mujeres (0.64 vs 0.77%/seg, $p=0.004$). El componente del SM que mayormente determinó la RCV fue la HAS. Sin embargo, la uricemia se asoció de forma inversa con la RCV ($r= -0.250$, $p=0.03$), un hallazgo no esperado. En un análisis multivariable se identificó como predictores independientes de una RCV <0.75 %/seg (mediana de nuestra muestra) a la HAS (OR: 3.85, IC 95%: 1.28-11.63) y a la uricemia (OR: 1.42, IC 95%: 1.08-1.88).

Conclusiones. Los jóvenes con SM tienen una RCV disminuida, comparable a la de sujetos >65 años de edad. La HAS sumado a la obesidad, determina mayormente la RCV en SM.

Palabras clave. Enfermedad cerebrovascular, prueba de apnea, reactividad cerebrovascular, síndrome metabólico, ultrasonido Doppler transcraneal.

MARCO TEÓRICO

Síndrome Metabólico

El síndrome metabólico (SM) es una entidad patológica que ha atraído la atención en los últimos años. Es un conjunto de factores de riesgo cardiovascular y aterotrombótico que incluyen a la obesidad abdominal, la dislipidemia y la elevación tanto de la glucosa en ayuno como de las cifras de presión arterial (1). Se han propuesto varias definiciones por las diferentes sociedades médicas. Dentro de los criterios más utilizados se encuentran los propuestos por la Organización Mundial de la Salud (OMS), *The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III), *The European Group for the Study of Insulin Resistance* (EGIR), la *International Diabetes Federation* (IDF) y *The American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE) (2-5) (Tabla 1).

Tabla 1. Criterios diagnósticos del síndrome metabólico de acuerdo a las diferentes organizaciones mundiales (5).

Criterio	OMS (1998)	EGIR (1999)	ATP III (2001)	AACE (2003)	IDF (2005)	AHA/NHLBI (2005)
Resistencia a la insulina	Alteración de la glucosa en ayunas, Intolerancia a los Carbohidratos, DM2 ó sensibilidad disminuida a la insulina	Insulina plasmática > percentil 75. Dos o más de los siguientes:	Ninguno Tres o más de los siguientes.	Alteración de la glucosa o Intolerancia a los Carbohidratos. Mas cualquiera de los siguientes	Ninguno	Ninguno. Tres o más de los siguientes.
Obesidad	Dos o más de los siguientes H: RCC ≥0.9 M:RCC ≥0.85 y/o IMC >30	H: PA ≥ 94 cm M: PA ≥ 80 cm	H: PA ≥ 102 cm M: PA ≥ 88 cm	IMC ≥ 25 kg/m ²	PA según la población, más dos de los siguientes.	H: PA ≥ 102 cm M: PA ≥ 88 cm
Dislipidemia	TG ≥150 mg/dl y/o H: HDL <35 mg/dl M: HDL <39 mg/dl	TG ≥ 150 mg/dl y/o HDL <39	TG ≥150 mg/dl H: HDL <40 mg/dl M HDL <50 mg/dl	TG ≥ 150 mg/dl H: HDL <40 mg/dl M: HDL<50 mg/dl	TG ≥ 150 mg/dl o con medicamentos para disminuir TG. H: HDL <40mg/dl o con medicamentos para aumentar HDL. M:HDL<50mg/dl	TG≥150mg/dl o con medicamentos para disminuir TG. H: HDL <40 mg/dl o con medicamentos para aumentar HDL. M: HDL <50mg/dl
Presión arterial	≥140/90 mmHg	≥140/90 mmHg o con antihipertensivos	≥130/85 mmHg	≥130/85 mmHg	≥130/85 mmHg o en tratamiento antihipertensivo	≥130/85 mmHg o en tratamiento antihipertensivo
Glicemia	Alteración de la glucosa en ayuno, intolerancia a los carbohidratos o DM2.	Alteración de la glucosa en ayuno, intolerancia a los carbohidratos pero no DM2.	>110 mg/dl incluyendo DM2	Alteración de la glucosa en ayuno, intolerancia a los carbohidratos pero no DM2.	≥100 mg/dl incluyendo DM2	≥100 mg/dl o con medicamentos antidiabéticos.
Otros	Micro albuminaria			Otras características de resistencia a la insulina		

DM2: diabetes mellitus 2, H: Hombre, M: Mujer, RCC: Relación cintura/cadera, PA: perímetro abdominal, IMC: índice de masa corporal, TG: Triglicéridos, HDL: niveles de colesterol-HDL (lipoproteínas de alta densidad).

La prevalencia estimada del SM a nivel mundial, varía del 20 al 40% (6-8), depende de los criterios diagnósticos empleados (9-12), el género, la raza, la población y/o el grupo étnico estudiados (8-10). En México la prevalencia estimada varía del 36.8% y de 49.8% según los criterios diagnósticos del NCEP-ATP-III y del IDF respectivamente (13). La IDF hace énfasis en el grupo bio-étnico de latinoamericanos y del sudeste asiático, en donde hay una reducción del perímetro abdominal (13). Las poblaciones difieren no sólo en la frecuencia, sino además en la proporción con que participan los distintos componentes del SM (14).

De acuerdo con el *National Cholesterol Education Program, Adult treatment Panel III*, modificado en el año 2005 por la *American Heart Association y National Heart, Lung and Blood Institute (AHA/NHLBI)*, el SM se define por la presencia de tres o más de los siguientes criterios (Tabla 2) (3).

Tabla 2. Criterios diagnósticos del síndrome metabólico según NCEP-ATP-III (3).

Circunferencia abdominal	> 102 cm en hombres > 88 cm en mujeres
Hipertrigliceridemia	Triglicéridos séricos > 150 mg/dL, ó Estar en tratamiento para hipertrigliceridemia
Niveles séricos de colesterol-HDL bajos (hipoalfalipoproteinemia)	< 40 mg/dL en hombres < 50 mg/dL en mujeres, ó Estar en tratamiento farmacológico para niveles bajos de HDL-colesterol sérico (hipoalfalipoproteinemia)
Hipertensión arterial	> 130/85 mmHg, ó Estar en tratamiento farmacológico para la hipertensión
Glucosa en ayunas elevada	>100 mg/dL ó Estar en tratamiento farmacológico para la hiperglicemia

La IDF define al SM por el aumento del perímetro abdominal más la presencia de dos o más criterios (Tabla 3) (2-5). El perímetro abdominal varía según la etnia o población estudiada de esta forma se evita infra diagnosticar a estos casos (2-5).

Tabla 3. Criterios diagnósticos del síndrome metabólico según IDF (4).

Circunferencia o perímetro abdominal	Aumento de acuerdo a la etnia o población: Europeos: Hombres \geq 94 cm y Mujeres \geq 80 cm EUA: Hombres \geq 102 cm y Mujeres \geq 88 cm Latinoamericanos y Asiáticos sudeste/chinos Hombres \geq 90 cm y Mujeres \geq 80 cm
Hipertrigliceridemia	Triglicéridos séricos $>$ 150 mg/dL, ó Estar en tratamiento para hipertrigliceridemia
Niveles séricos de Colesterol-HDL bajos (hipoalfalipoproteinemia)	$<$ 40 mg/dL en hombres $<$ 50 mg/dL en mujeres, ó Estar en tratamiento farmacológico para niveles bajos de HDL-colesterol sérico (hipoalfalipoproteinemia)
Hipertensión arterial	$>$ 130/85 mmHg, ó Estar en tratamiento farmacológico para la hipertensión
Glucosa en ayunas elevada	$>$ 100 mg/dL ó Estar en tratamiento farmacológico para la hiperglicemia

Estos criterios representan, en conjunto o de manera individual, factores de riesgo cardiovascular y están en asociación estrecha con la presencia de resistencia a la insulina (15-17). Se dice que es debido a que predisponen a un estado pro aterogénico (18-21). Sin embargo hasta hace pocos años no estaba claro el hecho de que la presentación conjunta de dichos componentes confiriera un riesgo adicional o superior, a la suma de cada uno de estos (22-24).

La mayoría de los estudios prospectivos sugieren que el SM se asocia con un riesgo de 1.5 a 2 veces mayor de enfermedad vascular cerebral isquémica (EVCI), incluso después de ajustarlos por factores de riesgo convencionales (4, 10-12, 25-26). Las mujeres con SM tienden a la aparición más temprana de aterosclerosis carotídea (27) y en los hombres la presencia de tres o más criterios incrementa la mortalidad al doble (28).

Se conoce que la aterosclerosis intracraneal es más frecuente en pacientes con SM y pacientes con EVCI. Se ha evidenciado que el SM se asocia a la aparición de lesiones cerebrales silentes, más aún existe una correlación directa entre el número de componentes del SM y la prevalencia de estas lesiones (29, 30). Por otra parte, se ha encontrado una correlación estrecha entre la presencia de SM y la aparición de aterosclerosis sistémica, evaluada por registros de enfermedad carotídea subclínica (31).

A pesar de la gran preocupación manifestada en múltiples documentos es poco conocida la asociación del SM con la enfermedad vascular cerebral de tipo isquémica. Un estudio realizado en Corea (32) sugirió que el SM en individuos con aterosclerosis intracraneal fue significativamente más frecuente que en pacientes con estenosis arterial extra craneal u otras causas de EVCI. El Dr. Bang, en una revisión de 512 pacientes, observó el impacto del SM en el desarrollo de enfermedad vascular intracraneal isquémica de origen aterosclerótico, el SM fue más frecuente en aquellos que tuvieron aterosclerosis intracraneal. En el análisis de regresión múltiple, el SM fue independientemente asociado con aterosclerosis intracraneal. Los resultados sugirieron

que el tratamiento de las anomalías metabólicas puede ser una estrategia importante para la prevención de aterosclerosis intracraneal (32).

Evaluación no invasiva de la circulación cerebral mediante Doppler transcraneal

El Doppler transcraneal (DTC), permite la medición de varios parámetros fisiológicos de las velocidades de flujo sanguíneo (VFS) en las principales arterias del polígono de Willis, a través de un transductor de baja frecuencia (2 MHz), que es capaz de penetrar las estructuras óseas craneales. Su fundamento se basa en el cambio de frecuencia del eco emitido por una fuente de sonido en movimiento: al acercarse a un receptor se incrementa la frecuencia percibida y al alejarse disminuye. De esta manera es posible determinar la velocidad y la dirección del flujo sanguíneo (Figura 1 y Tabla 4) (33-34).

A través de ventanas óseas establecidas es posible obtener el registro ultrasonográfico de las diferentes arterias del polígono de Willis, y es a partir de esta imagen que se puede realizar la determinación de las velocidades de pico sistólico, diastólico y media, las cuales son imprescindibles para calcular la pulsatilidad, la resistencia vascular y el establecimiento de la normalidad o anomalía de circulación arterial cerebral. A través de la ventana transtemporal es posible evaluar las porciones M1 y M2 de la arteria cerebral media (ACM) que es utilizada para las pruebas de vasorreactividad cerebral (35).

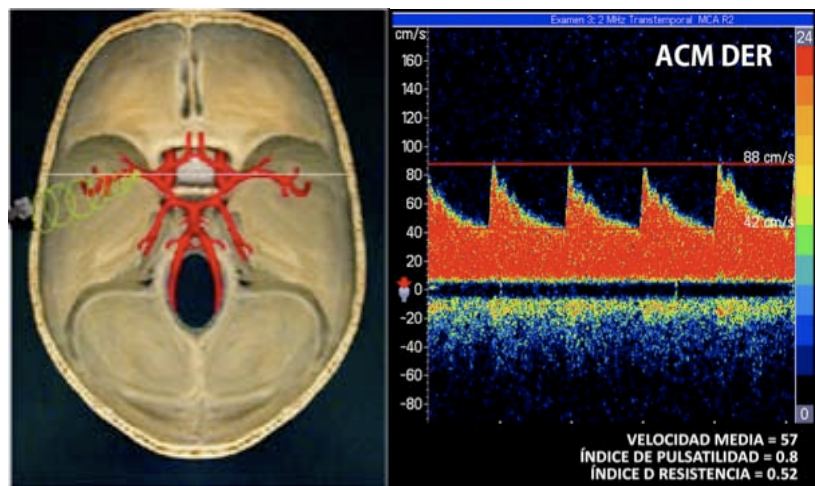


Figura 1. Registro de la arteria cerebral media mediante Doppler transcraneal. En el lado izquierdo se observa la colocación del transductor de ultrasonido, el espectro Doppler obtenido se muestra en el lado derecho. Se aprecia que el pico sistólico es de 88 cm/seg, el pico diastólico de 42 cm/seg, la velocidad media es de 57 cm/seg, mientras que el índice de pulsatilidad es de 0.8 y el índice de resistencia de 0.52 en esta arteria.

Tabla 4. Valores normales del registro Doppler transcraneal ventana transtemporal (33).

Arteria	Profundidad (mm)	Velocidad Media (cm/seg)	Ventana Ósea Acústica	Dirección del flujo
Arteria cerebral media	38-62	58±12	Transtemporal	Se Acerca
ACM/ACA (bifurcación)	54-64	-	Transtemporal	Bidireccional
Arteria cerebral anterior	60-78	50±12	Transtemporal	Se aleja
Arteria cerebral posterior	60-72	40±12	Transtemporal	Se Acerca

ACM: arteria cerebral media, ACA: arteria cerebral anterior.

Evaluación de la reactividad cerebrovascular por ultrasonido Doppler transcraneal

El cerebro cuenta con un mecanismo sofisticado para la manutención constante de un flujo sanguíneo cerebral estable, estos mecanismos responden a las variaciones de presión arterial, niveles de CO₂ y otros mecanismos vasodilatadores y vasoconstrictores incluyendo fármacos. Este mecanismo se denomina “reactividad vasomotora cerebral” ó “reactividad cerebrovascular” (RCV) y logra su función aumentando el volumen de sangre mediante la vasodilatación del lecho arteriolar cerebral como respuesta a descensos en la presión de perfusión cerebral o a aumentos en las necesidades metabólicas del cerebro (36).

Este fenómeno de reactividad es fácil de observar mediante cambios en el CO₂ que producen hipocapnia o hipercapnia (pruebas de vasorreactividad) (37).

La evaluación de la RCV es de particular importancia para estimar el grado de afección de la hemodinámica cerebral cuando existe enfermedad oclusiva significativa de las arterias carótidas y el flujo colateral es deficiente. Esta prueba permite identificar a los pacientes con mayor riesgo de hipoperfusión cerebral (38). Cuando la RCV está disminuida indica que la capacidad de la reserva de la autorregulación cerebral está reducida y se correlaciona con riesgo de isquemia cerebral recurrente en pacientes con estenosis significativa u oclusión de la arteria carótida interna extracraneal (39).

En los últimos años se ha demostrado que la alteración de la RCV se correlaciona con la afección de los pequeños vasos cerebrales en la forma de microangiopatía, usualmente como consecuencia de arteriolosclerosis. De tal forma, se considera que, en ausencia de enfermedad oclusiva de las grandes arterias cerebrales (como carótidas extracraneales), la presencia de reducción de la RCV es equivalente a una vasculopatía intracraneal de pequeños vasos y suelen asociarse a incremento en los índices de resistencia y pulsatilidad al aumentar la rigidez de las paredes arteriolas de la microcirculación cerebral (40).

El DTC presenta muchas ventajas en la práctica clínica ya que además de ser rápido, no radioactivo, sencillo y económico, obtiene una secuencia completa de la RCV lo que permite calcular el valor máximo de la velocidad de la arteria. En la medición de la RCV se han utilizado como estímulos vasodilatadores la administración intravenosa de acetazolamida, inhalación de una mezcla de gases a base de CO₂ y la prueba de apnea voluntaria (41, 42).

La prueba de apnea voluntaria ó *Breath-Holding Test* (BHT) estima la RCV como resultado de la vasodilatación producida por el aumento de los hidrogeniones en el espacio extracelular que se forman por la hipercapnia. El índice de apnea ó *Breath-Holding Index* (BHI) además relaciona con el porcentaje de incremento de la velocidad arterial con el tiempo de duración de la apnea (41, 42).

En un estudio realizado en población española, se obtuvieron los valores normales de las velocidades de flujo sanguíneo cerebral y de la RCV. El valor promedio del BHT es de 31.6 ± 12.3% y del índice de apnea ó BHI ó RCV para la ACM es de 1.45 ± 0.5 %/seg. Se encuentran diferencias de acuerdo a la edad, tal como se observa en la Tabla 5 (41).

Tabla 5. Valores de normalidad del índice de apnea ó BHI ó RCV con un promedio de 1.45 ± 0.5 %/seg para la ACM (41).

	Edad	Media	Percentil 5	Percentil 95
BHI ACM	≤ 45 años	1.66% ^{s-1}	0.96% ^{s-1}	2.45% ^{s-1}
	45 a 64 años	1.46% ^{s-1}	0.71% ^{s-1}	2.44% ^{s-1}
	≥ 65 años	1.23% ^{s-1}	0.66% ^{s-1}	2.28% ^{s-1}

BHI ACM: Breath-Holding Index de la arteria cerebral media.

Aunque en los estudios se ha descrito que un BHI menor a 0.5 es indiscutiblemente anormal (específicamente en sujetos mayores de 65 años), en estudios sobre sujetos sanos este índice siempre resulta ser superior a 1.0 %/seg. Silvestrini et al, determinaron la RCV en sujetos sanos y en pacientes con estenosis carotídea asintomática, obteniendo BHI de 1.10 ± 0.1%/seg en los controles (43). Este mismo investigador determinó que en pacientes con enfermedad de Alzheimer el BHI era menor a 1.0 %/seg y esto se acentuaba conforme disminuía el puntaje de la calificación del MMSE (mini mental test) (44). Mettis et al, obtuvieron BHI en mujeres premenopáusicas de 1.59 ± 0.3 %/seg, en hombres con una edad de 47 años o menor una BHI de 1.34 ± 0.5 %/seg y en hombres mayores de 47 años de edad una BHI de 1.20 ± 0.4 %/seg; todos ellos se enrolaron como sujetos controles en comparación con mujeres post-menopáusicas (45). En el estudio de Kevin et al, en la que determina que la capacidad de reserva de autorregulación de la circulación anterior y posterior es similar, utilizó como control a sujetos sanos con una BHI de 1.68 ± 0.70 %/seg (46). Por último como se mencionó previamente, en el estudio de Jiménez y caballero para determinar valores normales de la RCV mediante la prueba de apnea en una población hispana sana, obtuvieron un BHI de 1.45 ± 0.5 %/seg para la ACM con valores que varían de acuerdo a la edad (tabla 5) pero que son superiores de 1.0%/seg (41).

En un estudio retrospectivo, después de ajustar la presencia de estenosis carotídea contralateral y EVC ipsilateral, en un modelo multivariado, el SM se asoció de forma independiente con los valores más bajos de reactividad cerebrovascular (2.27 ± 1.24 % vs 2.68 ± 1.37 %; $\beta = -0.258$, $p = 0.033$). En este modelo, no hubo asociación de la reactividad cerebrovascular con la edad, género, raza, enfermedad cardíaca, tratamiento con estatinas, o enfermedad de vasos pequeños. Estos resultados sugieren que la alteración de la reactividad cerebro vascular puede ser un mediador de EVC en pacientes con síndrome metabólico **(47)**.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La reactividad cerebrovascular no está completamente caracterizada en los pacientes con diagnóstico de SM. Es decir, no se conoce si esta enfermedad se relaciona con una RCV alterada, que contribuya al riesgo de EVC a través de una alteración de la capacidad adaptativa de la circulación intracraneal.

Los datos de los estudios previos son controversiales, en especial en lo que respecta a la asociación que pueda existir entre la RCV y los pacientes con SM, pues este síndrome de hecho ocurre con mayor frecuencia en edades más avanzadas, y el mismo proceso de envejecimiento conlleva cambios en la RCV, por lo que no se ha esclarecido si las alteraciones de esta capacidad adaptativa de la circulación intracraneal se deben a los componentes del SM, o al propio proceso de envejecimiento. Además se desconoce el papel de los diferentes componentes del SM que determinan en mayor medida las alteraciones de la RCV.

Hasta donde tenemos conocimiento, no se ha caracterizado la RCV en pacientes jóvenes con SM, ni se ha determinado cuál es el componente del síndrome que contribuye mayormente a las alteraciones de la RCV que se observan en los pacientes que tienen el SM.

JUSTIFICACIÓN

El síndrome metabólico es un problema de salud pública en México que genera una carga sustancial al sistema público sanitario del país, así mismo, la incidencia de enfermedades isquémicas cerebrales ha aumentado en valores relativos hasta convertirse en la causa directa de muerte del 10% de la población general. En México, la enfermedad vascular cerebral constituye la tercera causa de mortalidad general.

La prevalencia de EVC en pacientes con SM es mayor que en la población general probablemente relacionada con un mecanismo multifactorial donde el daño vascular de grandes y pequeños vasos cerebrales sea relevante. Hay una descripción limitada entre la asociación del síndrome metabólico y la EVC de tipo isquémica en la literatura internacional y sobre todo no existen datos a nivel nacional.

Existe poca información sobre las alteraciones de la RCV en sujetos con síndrome metabólico. Se ignora la frecuencia de las alteraciones de la RCV en pacientes con síndrome metabólico, particularmente en México.

La tecnología del ultrasonido Doppler transcraneal ha mostrado ser un método confiable y no invasivo en la evaluación de la hemodinámica cerebral incluyendo el fenómeno de autorregulación y de RCV. El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán es un centro de referencia en la atención de pacientes con síndrome metabólico, lo cual, aunado a la infraestructura y equipo con el que cuenta, hace factible la realización de estudios sobre la RCV de pacientes con síndrome metabólico y su relación con alteraciones de la hemodinámica cerebral. El presente estudio pretende establecer los primeros datos epidemiológicos que sustenten con claridad esta relación causa-efecto y permitan establecer programas preventivos a nivel nacional.

Además la enfermedad vascular cerebral implica, tanto para el paciente como para sus familiares, limitaciones funcionales que pueden ser incapacitantes, como es el deterioro económico individual, familiar y en la calidad de vida, así como un mayor gasto para las instituciones de salud. El presente estudio pretende establecer los primeros datos epidemiológicos que sustenten con claridad esta relación causa-efecto y permitan establecer programas preventivos a nivel nacional.

La importancia de este estudio en adultos jóvenes con síndrome metabólico, podría permitir implantar medidas preventivas para disminuir el riesgo de padecer enfermedad vascular cerebral isquémica y así evitar las secuelas que esta enfermedad conlleva y de esta manera preservar el bienestar de esta población. Por otra parte, ya que la edad es en sí misma un factor que modifica en forma importante la RCV, estudiar a adultos jóvenes permitiría evitar fácilmente el sesgo de la edad en las alteraciones de la RCV que podemos observar.

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

1. ¿Cuáles son las características de la reactividad cerebrovascular en una población de adultos jóvenes mexicanos con síndrome metabólico?
2. ¿Cuál es el componente del síndrome metabólico que determina mayormente las alteraciones de la reactividad cerebrovascular?

HIPÓTESIS

La reactividad cerebrovascular en una población de adultos jóvenes con síndrome metabólico será más baja que lo esperado para personas de 45 años de edad o menos ($BHI < 1.0\%/seg$) y el componente del síndrome metabólico que determinará en mayor medida la alteración de la RCV será la hipertensión arterial.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Caracterizar la reactividad cerebrovascular en adultos jóvenes mexicanos con síndrome metabólico.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Determinar si los adultos jóvenes mexicanos con síndrome metabólico tienen una menor reactividad cerebrovascular que lo esperado en población normal con edad ≤ 45 años.
- 2) Identificar el componente del síndrome metabólico que influye en mayor medida la reactividad cerebrovascular.

MÉTODOS

Diseño del estudio

Descriptivo, observacional y transversal.

Consideraciones éticas

Los comités de Investigación, y de Ética en Investigación aprobaron la ejecución de este estudio. A pesar de ser estudio observacional la participación de los pacientes fue voluntaria. Cada individuo firmará una hoja de consentimiento informado.

Estrategia general (Figura 2)

- 1) Se invitó a participar al estudio a los pacientes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, evaluados en las consultas de Medicina Interna, Endocrinología y Neurología. Aquéllos que reunieron los criterios de inclusión se les explicó la naturaleza del estudio y posteriormente se les solicitó autorización y firma del consentimiento informado.
- 2) Se les realizó evaluación y exploración física
 - a. Cuestionario sobre variables demográficas y clínicas.
 - b. Somatometría, presión arterial, perímetro abdominal.
- 3) Se captaron en forma retrolectiva estudios de laboratorio:
 - a. Perfil de lípidos.
 - b. Glucosa.
- 4) Se les interrogó sobre el tratamiento previo para hipertensión arterial sistémica, dislipidemia, intolerancia a carbohidratos y /o hiperglicemia.
- 5) Se les realizó ultrasonido Doppler transcraneal para medir las velocidades de flujo sanguíneo cerebral de las arterias del polígono de Willis.
- 6) Después se midió la RCV por medio de la prueba de apnea (BHI).
- 7) Se realizaron operaciones para calcular el BHI.
- 8) Se realizaron análisis estadísticos y se evaluaron los resultados.
- 9) Se obtuvieron las características de la RCV.
- 10) Se determinó el tipo y número de componentes del SM que más influyen en las alteraciones de la RCV.

Criterios de inclusión

- 1) Pacientes adultos jóvenes (>18 y ≤45 años de edad).
- 2) Con diagnóstico de SM, que cumplieron los criterios de la IDF.
- 3) Que otorgaron el consentimiento informado para participar en el estudio.

Debido a que se evitó subdiagnosticar el SM en la población de mestizos mexicanos, decidimos utilizar los criterios de la IDF que resultan más incluyentes (mayor prevalencia del SM en mexicanos con criterios IDF que NCEP-ATP III).

Criterios de exclusión

- 1) Pacientes <18 ó >45 años de edad.
- 2) Pacientes con enfermedades autoinmunes.
- 3) Embarazadas.
- 4) Pacientes en quienes no fue posible realizar ultrasonido Doppler transcraneal.
- 5) Pacientes que no otorgaron el consentimiento informado.

Al no incluir sujetos mayores de 45 años de edad, se excluyó que las alteraciones de la RCV se debieran al proceso de envejecimiento.

Criterios de eliminación

- 1) Pacientes que no toleraron someterse a las prueba para determinar la RCV.
- 2) Pacientes que no contaron con adecuada ventana ultrasonográfica.

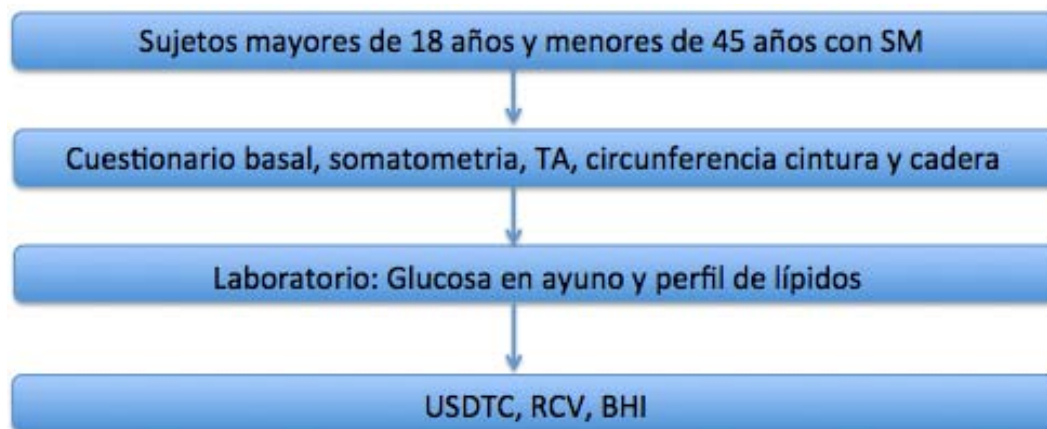


Figura 2. Momentos críticos de la estrategia general del estudio.

Cálculo del tamaño de muestra y análisis estadístico

El muestreo fue de tipo no probabilístico, por conveniencia, en pacientes consecutivos que acudieron a consulta médica en los departamentos de Medicina Interna, Endocrinología y Neurología. Se realizó el cálculo del tamaño de muestra para la detección de una diferencia en el BHI de al menos 0.10 %/seg, entre el valor obtenido ($BHI \leq 0.90$ %/seg), del esperado normal ($BHI \geq 1.00$ %/seg). Esto es, a pesar de no contar con datos normativos en la población mexicana, en las poblaciones analizadas (41, 44-46) se reporta de forma constante un $BHI \geq 1.00$ %/seg en controles sanos, por lo que el supuesto estadístico en el que se basó el cálculo del tamaño de muestra es que en la población de pacientes con SM la RCV expresada por el BHI sería ≤ 0.90 %/seg (cálculo del poder estadístico para detectar una diferencia del BHI de 0.10 %/seg). Así, para este estudio se estimó que un mínimo de 24 adultos jóvenes con SM tendría la

capacidad de probar la hipótesis de que el BHI es <1.00 %/seg, con una diferencia mínima de 0.10 %/seg, mediante la fórmula para la comparación de una media aritmética con respecto a una media conocida o de referencia, considerando un error tipo I (alfa) del 5% y un error tipo II (beta) del 20%.

Dado que el objetivo secundario de este estudio fue estratificar por componentes del síndrome metabólico para identificar aquél que influencia mayormente la RCV expresada por el BHI, se analizó por 4 veces el tamaño de muestra mínimo. Es decir, el objetivo de reclutamiento de pacientes fue de 96 como mínimo, lo que permitió realizar los análisis estratificados por componentes del síndrome metabólico de forma robusta.

Las principales variables a estudiar fueron la edad, género, criterios diagnósticos del SM (IDF), antropometría (peso talla, circunferencia de cintura y de cadera), tabaquismo, alcoholismo, análisis bioquímico sérico básico (química sanguínea, ácido úrico), velocidades de flujo sanguíneo cerebral, BHI por ultrasonido Doppler dúplex. La prueba χ^2 de Pearson fue usada para comparar las frecuencias de variables nominales cualitativas. En la prueba χ^2 se empleó la corrección de Yates cuando la frecuencia de una calificación de alguna variable nominal en un grupo determinado (casillero de la tabla de 2×2) fuera < 5 , y la prueba exacta de Fisher cuando dicha frecuencia fue $= 0$. La prueba t de Student fue usada en la comparación de variables cuantitativas continuas de distribución normal. La prueba U de Mann-Whitney fue empleada en la comparación de medianas, para variables continuas no paramétricas. Se usó la prueba de Pearson para evaluar la correlación lineal entre dos variables cuantitativas continuas y el valor resultante (rho de Pearson) fue elevada al cuadrado para obtener el coeficiente de determinación. Se realizaron comparaciones del promedio de los valores del BHI por componente del SM, mediante la prueba de análisis de varianza (ANOVA). Se empleó un modelo de regresión lineal donde la variable dependiente fue el valor del BHI y las dependientes los propios componentes del SM (criterios IDF), para determinar la asociación independiente de éstos con la RCV. Se realizaron modelos multivariable mediante regresión logística para evaluar la participación de cada componente del SM en la variabilidad y magnitud del BHI. Dado que se obtuvieron los valores de BHI para cada arteria cerebral media, el valor de BHI para analizar fue el más bajo de los observados para cada lado. Todos los valores de p para comparaciones y correlaciones fueron calculados a dos colas y considerados como significativos cuando $p < 0.05$.

Capacitación

El investigador responsable fue capacitado durante su formación en el curso de EVC en el uso de ultrasonido Doppler transcraneal y tiene experiencia en el desarrollo de protocolos que utilizan este método diagnóstico.

Descripción de los procedimientos

Evaluación de la hemodinámica cerebral por ultrasonido Doppler transcraneal, mediante la técnica actualmente disponibles en el departamento de Neurología y Psiquiatría del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” para medir la reactividad cerebrovascular.

Prueba de apnea o *Breath-Holding Test* (BHT) e índice de apnea o *Breath-Holding Index* (BHI)

La reactividad cerebrovascular se evaluó mediante la prueba de la apnea, la cual consiste en obtener un registro de las velocidades de flujo sanguíneo de la ACM en condiciones basales, lo que permitió el cálculo de los índices de pulsatilidad y resistencia. Posteriormente se pidió al paciente mantener la respiración por un periodo de 30 segundos (inducción de apnea que condiciona aumento de CO₂ y vasodilatación distal de vasos cerebrales) y en este momento se obtuvo un segundo registro de las velocidades de flujo en la ACM; para considerar una adecuada técnica se corroboró que se registrara un incremento de 8 mmHg de PCO₂ respecto a la respiración basal.

Después de obtener los dos registros se calcularon las velocidades de flujo, las velocidades medias, y el índice de apnea voluntaria o BHI también llamado índice de retención respiratoria (IRR), como sigue:

Índice retención respiratoria (BHI) =

$$[(VM \text{ apnea} - VM \text{ basal}) / (VM \text{ apnea} * T \text{ apnea})] * 100$$

RESULTADOS

Evaluamos a un total de 97 sujetos, 54.6% hombres y 45.4% mujeres, que cumplían criterios diagnósticos para SM (40.2% cumplían tres criterios, 47.4% cuatro y 12.4% cinco criterios). Todos tenían el perímetro abdominal aumentado, 77.3% niveles bajos de la concentración de colesterol-HDL, 76.3% presentaron hipertrigliceridemia, 73.2% glucemia en ayuno elevada y 46.4% eran hipertensos (tabla 6).

El consumo de alcohol se reportó en una quinta parte de los pacientes, tabaquismo sólo en tres, aunque una cuarta parte había abandonado el hábito de fumar, una cuarta parte tenían hipotiroidismo y la mayoría un IMC $> 27 \text{ kg/m}^2$. Dos terceras partes recibían tratamiento antidiabético, casi la mitad antihipertensivos, casi un tercio hipolipemiantes y una cuarta parte anti-agregación plaquetaria. Un porcentaje reportó antecedentes familiares de obesidad, DM, HAS y EVC. En la mayoría de los sujetos el BHI fue menor a 1.0 %/seg, en una cuarta parte el BHI fue menor a 0.5 %/seg en un solo lado y en nueve sujetos el BHI fue menor a 0.5 %/seg en ambos lados (tabla 6).

Los pacientes tenían una edad ≤ 45 años, con un promedio de 36.54 años (tabla 7). La mayoría tenían sobrepeso u obesidad. El IMC fue >25 en todos los pacientes. Todos tenían el perímetro abdominal aumentado (tabla 7).

La presión arterial sistólica del brazo derecho (PASBD) tuvo un promedio de 125.08 mmHg. La presión arterial diastólica del brazo derecho (PADBD) promedio fue de 78.704 mmHg. La presión arterial sistólica del brazo izquierdo (PASBI) promedio fue de 128 mmHg. La presión arterial diastólica del brazo izquierdo (PADBI) promedio fue de 79.29 mmHg (tabla 7).

La concentración de hemoglobina promedio fue de 15.40. El hematócrito promedio estaba en 46.16% como media. La concentración de plaquetas promedio fue de 251,492 por mm^3 . La glucemia de ayuno promedio era de 109.19 mg/dL. Los niveles de triglicéridos promedio estuvieron en 187.71 mg/dL. La concentración de colesterol total promedio fue de 187.38 mg/dL. Los niveles de colesterol-HDL promedio estuvieron en 40.49 mg/dL. Los niveles de colesterol-LDL promedio eran de 111.97 mg/dL. La concentración de creatinina sérica promedio fue de 0.84 mg/dL. Los niveles de hemoglobina glucosilada A1c (HbA1c) promedio fue de 6.97%. La microalbuminuria promedio se encontró en promedio de 508.38 mg/dL. Los niveles de ácido úrico promedio era de 7.05 mg/dL. Los niveles de vitamina D (25-hidroxicolecalciferol) promedio de 15.64 ng/mL (tabla 8).

Tabla 6. Características generales de los pacientes con SM.

Variable	n (%)
Total	97 (100)
Hombres	53 (54.6)
Mujeres	44 (45.4)
Perimetro abdominal elevado	97 (100)
Hipoalfalipoproteinemia	75 (77.3)
Hipertrigliceridemia	74 (76.3)
Glucosa alterada	71 (73.2)
HAS	45 (46.4)
IMC > 27	95 (97.9)
Hipotiroidismo	21 (21.6)
Ingesta de alcohol	19 (19.6)
Tabaquismo actual	3 (3.1)
Tabaquismo pasado/más de 5 años	25 (25.8)
Antecedente Familiar de Obesidad	83 (85.6)
Antecedente Familiar de DM	81 (83.5)
Antecedente Familiar de HAS	77 (79.4)
Antecedente Familiar de EVC	19 (19.6)
Tratamientos	
Antidiabéticos	66 (68)
Biguanida	65 (67)
Insulina	12 (12.4)
Sulfinilureas	7 (7.2)
Antihipertensivos	40 (41.2)
IECA	19 (19.6)
ARAI	15 (15.5)
Calcioantagonista	10 (10.3)
Diuréticos	7 (7.2)
Betabloqueador	6 (6.2)
Bloqueador alfa	1 (1)
Hipolipodemiantes	27 (27.8)
Fibratos	22 (22.7)
Estatinas	16 (16.5)
Antiagregantes/ASA	14 (14.4)
BHI < 1.0 %/seg	96 (99)
BHI < 0.5 %/seg de un lado	25 (25.8)
BHI < 0.5 %/seg ambos lados	9 (9.3)

HAS: hipertensión arterial sistémica, IMC: índice de masa corporal, IECA: inhibidor de la coenzima A, ARAII: antagonista de los receptores de angiotensina II. BHI: Breath-Holding Index.

Tabla 7. Datos demográficos de los pacientes con SM.

	Media	Mediana	DE	Min	Max
Edad, años	36.54	37	6.159	20	45
Peso, Kg	113.9665	109.8	29.84805	59	207
Talla, cm	167.22	168	10.302	145	195
IMC	40.6576	39.44	8.86987	25.3	70.8
Perimetro abdominal, cm	119.55	115	20.155	83	177
PASBD, mmHg	125.08	125	11.651	90	150
PADBD, mmHg	78.704	80	8.5011	65	100
PASBI, mmHg	128	130	14.555	100	178
PADBI, mmHg	79.2958	80	8.43868	60	100

PASBD: presión arterial sistólica basal derecha, PADBD: presión arterial diastólica basal derecha, PASBI: presión arterial sistólica basal izquierda, PADBI: presión arterial basal izquierda.

Tabla 8. Parámetros sanguíneos de los pacientes con SM.

Determinación	Media	Mediana	DE	Min	Max
Hemoglobina, g/dL	15.4043	15.4	2.0433	10.1	21.8
Hematocrito, %	46.1697	45.95	6.3533	32.5	70.4
Plaquetas, n/mm ³	251492	251000	42355	63000	430000
Glucosa, mg/dL	109.1959	97	42.35506	74	313
Triglicéridos, mg/dL	187.7113	171	76.72963	47	434
Colesterol total, mg/dL	187.3897	187	37.38508	87	289
Colesterol-HDL, mg/dL	40.4948	39	8.02536	18	70
Colesterol-LDL, mg/dL	111.9733	106.75	32.90366	44	204
Creatinina, mg/dL	0.8483	0.81	0.20272	0.48	1.61
HbA1C, %	6.9754	6.1	2.17923	4.8	13.4
Microalbuminuria, mg/dL	508.3823	11.055	1790.96022	0.3	9523
Acido úrico, mg/dL	7.0564	6.65	2.43345	3.02	14.9
Vitamina D, ng/mL	15.64	14.7	6.10768	6.3	31

HbA1C: hemoglobina glucosilada.

Determinamos las velocidades del flujo sanguíneo de las ACMs, por ultrasonido Doppler transcraneal basales y después de una apnea de 30 segundos de duración. Las mediciones se describen en la tabla 9.

La velocidad de pico sistólica basal de la arteria cerebral media derecha (ACMDPSB) promedio fue de 90.07, mediana 88, DE \pm 21.121 cm/seg. La velocidad diastólica final de la arteria cerebral media derecha (ACMDPDB) reporto un promedio de 41.27, mediana 39, DE \pm 10.694 cm/seg. La velocidad de pico sistólica post-apnea de la arteria cerebral media derecha (ACMDPSPA) promedio fue de 100.7, mediana 100, DE \pm 25.829 cm/seg. La velocidad diastólica final post-apnea de la arteria cerebral media derecha (ACMDPDPA) promedio de 54.37, mediana 54, DE \pm 15.484 cm/seg. La velocidad media basal de la arteria cerebral media derecha (ACMDVMB) promedio fue de 57.52, mediana 55.33, DE \pm 13.72 cm/seg. El índice de pulsatilidad basal de la arteria cerebral media derecha (ACMDIPB) promedio fue de 0.85, mediana 0.837, DE \pm 0.14. El índice de resistencia basal de la arteria cerebral media derecha (ACMDIRB) promedio fue de 0.54, mediana 0.537, DE \pm 0.055. El índice de apnea ó BHI de la arteria cerebral media derecha (ACMDBHI) promedio fue de 0.6953, mediana 0.7, DE \pm 0.297 %/seg.

La velocidad pico sistólica basal de la arteria cerebral media izquierda (ACMIPSB) promedio fue de 89.85, mediana 90, DE \pm 19.016 cm/seg. La velocidad diastólica final de la arteria cerebral media izquierda (ACMIPDB) reporto un promedio de 41.61, mediana 40, DE \pm 10.407 cm/seg. La velocidad de pico sistólica post-apnea de la arteria cerebral media derecha (ACMIPSPA) promedio fue de 100.75, mediana 98, DE \pm 23.359 cm/seg. La velocidad diastólica final post-apnea de la arteria cerebral media izquierda (ACMIPDPA) promedio de 54.63, mediana 53, DE \pm 14.18 cm/seg. La velocidad media basal de la arteria cerebral media izquierda (ACMIVMB) promedio fue de 57.69, mediana 57.33, DE \pm 12.697 cm/seg. El índice de pulsatilidad basal de la arteria cerebral media izquierda (ACMIIPB) promedio fue de 0.84, mediana 0.82, DE \pm 0.17. El índice de resistencia basal de la arteria cerebral media izquierda (ACMIIRB) promedio fue de 0.53, mediana 0.531, DE \pm 0.067. El índice de apnea ó BHI de la arteria cerebral media izquierda (ACMIBHI) promedio fue de 0.702, mediana 0.73, DE \pm 0.284 %/seg.

El BHI promedio fue de 0.6987, mediana 0.725, DE \pm 0.24713 %/seg. La peor medición de BHI promedio fue de 0.5975, mediana 0.63, DE \pm 0.25897 %/seg. La diferencia de lados del BHI promedio fue de 0.0068, mediana 0.3, DE \pm 0.30656 %/seg.

El 96% de los pacientes presentaron un RCV inferior a la de la población normal para ese grupo etario (percentil 5 para sujetos sanos \leq 45 años: 0.96%/seg) (figura 3). Los hombres presentaron una RCV significativamente menor a las mujeres (0.64 vs 0.77%/seg, $p=0.004$) (figura 4). Después de hacer un análisis para determinar si los pacientes más jóvenes (\leq 35 años de edad) de la distribución presentaban diferencias respecto a sus contrapartes más añosas, no encontramos que existieran diferencias significativas (figura 5). En cambio, se encontró una diferencia estadísticamente significativa en los pacientes que presentaban HAS, en comparación con el grupo que no cumplía con este criterio del SM (figura 6). Por otro lado, ni la hipertrigliceridemia ni la hipoalfalipoproteinemia (figuras 7 y 8). Tampoco se encontró una diferencia significativa en los niveles de la RCV en virtud del número de componentes del SM (figura 9). Sin embargo, la uricemia se asoció de forma inversa con la RCV ($r= -0.250$,

p=0.03), un hallazgo no esperado (figura 10). Así, el componente del SM que mayormente determinó la RCV fue la HAS. En un análisis multivariable se identificó como predictores independientes de una RCV <0.75%/seg (mediana de nuestra muestra) a la HAS (OR: 3.85, IC 95%: 1.28-11.63) y a la uricemia (OR: 1.42, IC del 95%: 1.08-1.88) (figura 11).

Tabla 9. Velocidades de flujo de las arterias del polígono de Willis, determinadas mediante ultrasonido Doppler transcraneal.

Velocidades(cm/seg)	Media	Mediana	DE	Min	Max
ACM Derecha					
PSB	90.07	88	21.121	29	153
PDB	41.27	39	10.694	16	71
PSPA	100.7	100	25.829	27	187
PDPA	54.37	54	15.484	15	106
VMB	57.5292	55.333	13.72577	20.33	94.67
IPB	0.854	0.837	0.14011	0.57	1.4
IRB	0.5409	0.537	0.05506	0.42	0.72
BHI	0.6953	0.7	0.29702	-0.48	1.79
ACM Izquierda					
PSB	89.85	90	19.016	34	141
PDB	41.61	40	10.407	18	67
PSPA	100.75	98	23.359	30	166
PDPA	54.63	53	14.18	16	99
VMB	57.6942	57.333	12.69741	23.33	89.67
IPB	0.8464	0.822	0.17056	0.55	1.38
IRB	0.5363	0.531	0.06705	0.4	0.72
BHI	0.702	0.73	0.28445	-0.38	1.61
BHI (%/seg)					
Promedio D-l	0.6987	0.725	0.24713	-0.31	1.33
Peor D-l	0.5975	0.63	0.25897	-0.48	1.01
Diferencia de lados	0.0068	0.3	0.30656	0	1.12

ACM: arteria cerebral media, PSB: pico sistólica basal, PDB: diastólica final, PSPA: pico sistólica post-apnea, PDPA: diastólica final post-apnea, VMB: velocidad media basal, IPB: índice de pulsatilidad basal, IRB: índice de resistencia basal, BHI: Breath-Holding Index.

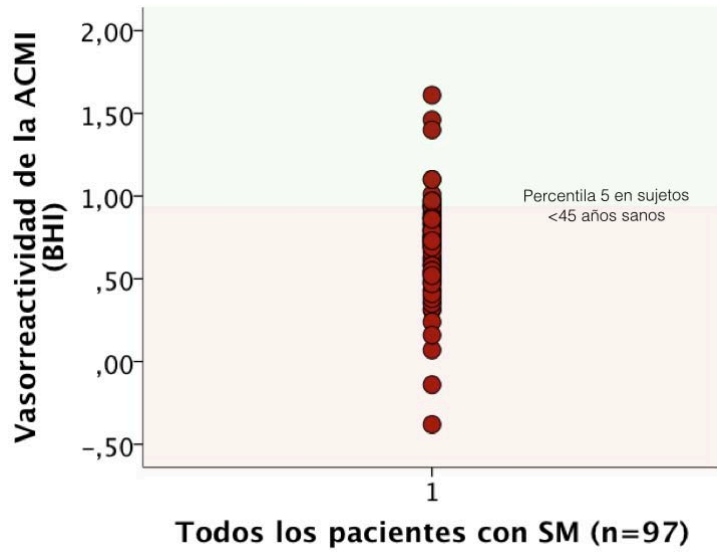


Figura 3. RCV en sujetos con SM con edad ≤ 45 años (n=97).

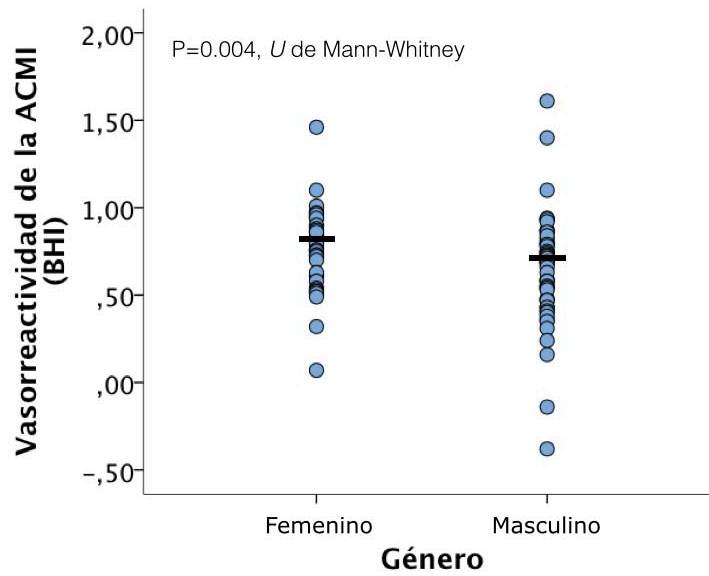


Figura 4. Distribución de la RCV por género. Se observa una mayor afectación en hombres.

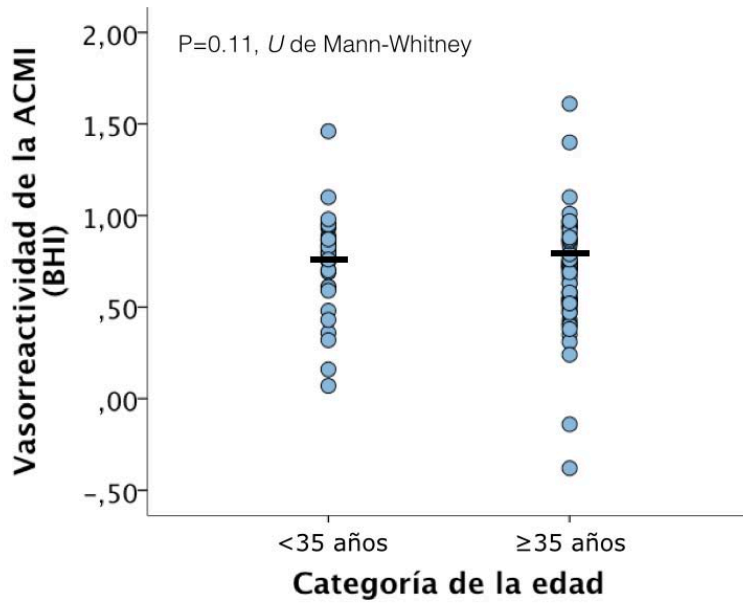


Figura 5. Distribución de la RCV de acuerdo a la edad. No se observan diferencias en los menores o mayores de 35 años de edad.

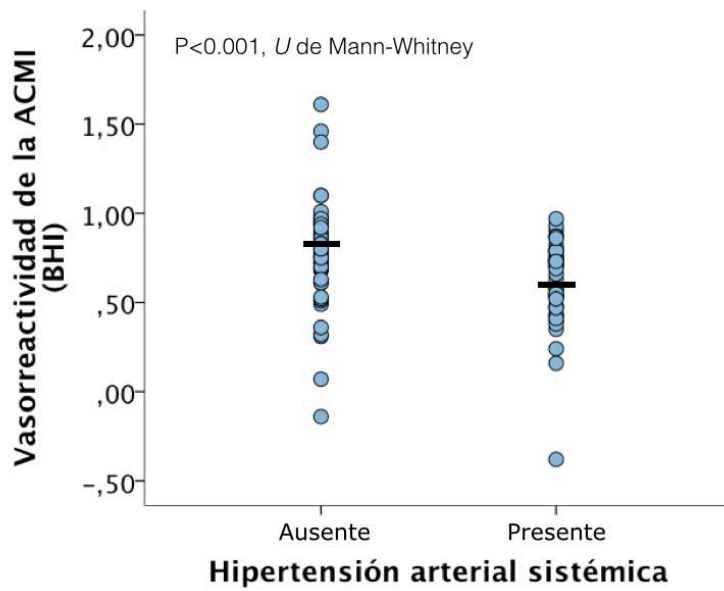


Figura 6. Distribución de la RCV de acuerdo al antecedente de hipertensión. Los pacientes con hipertensión arterial tienen una RCV más afectada.

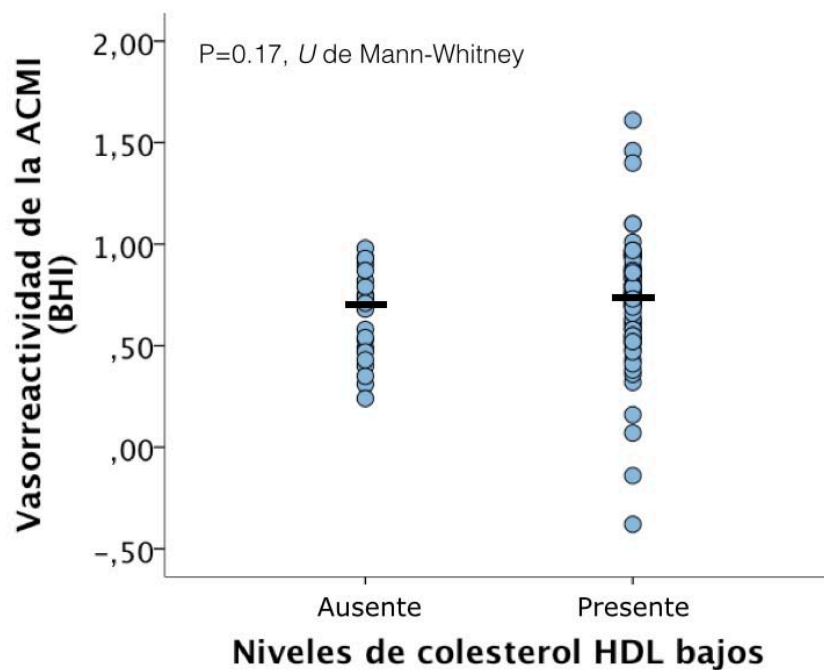


Figura 7. Distribución de la RCV de acuerdo a la presencia de hipoalfalipoproteinemia.

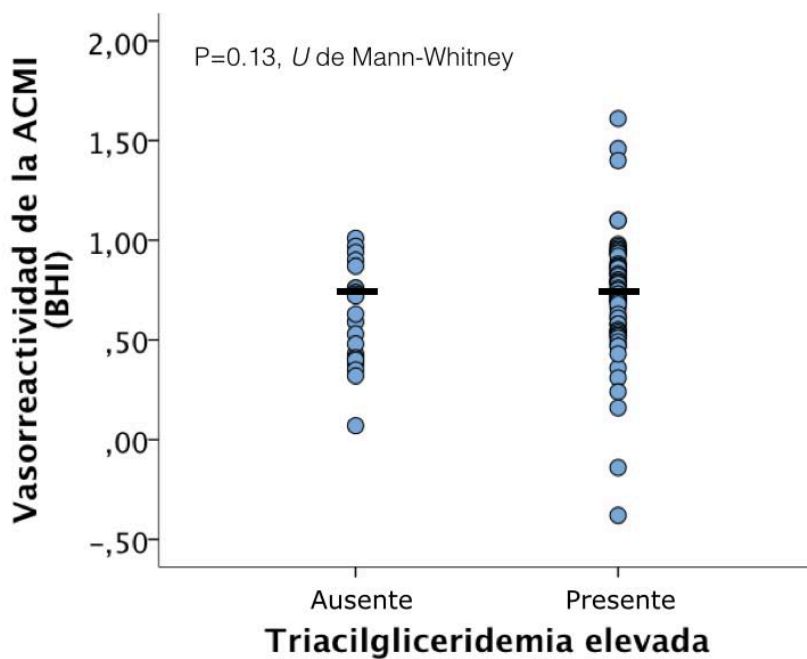


Figura 8. Distribución de la RCV de acuerdo a la presencia de hipertrigliceridemia.

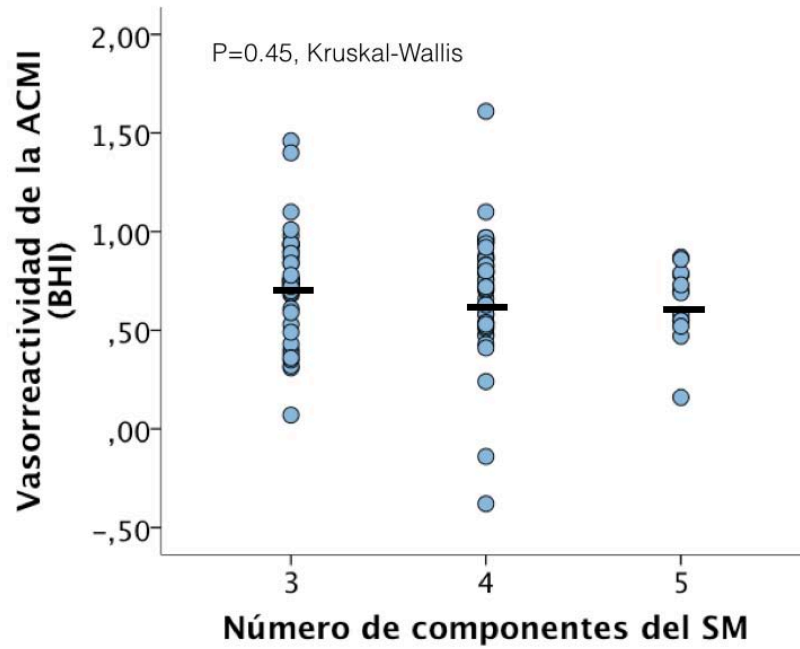


Figura 9. Distribución de la RCV de acuerdo al número de componentes del SM.

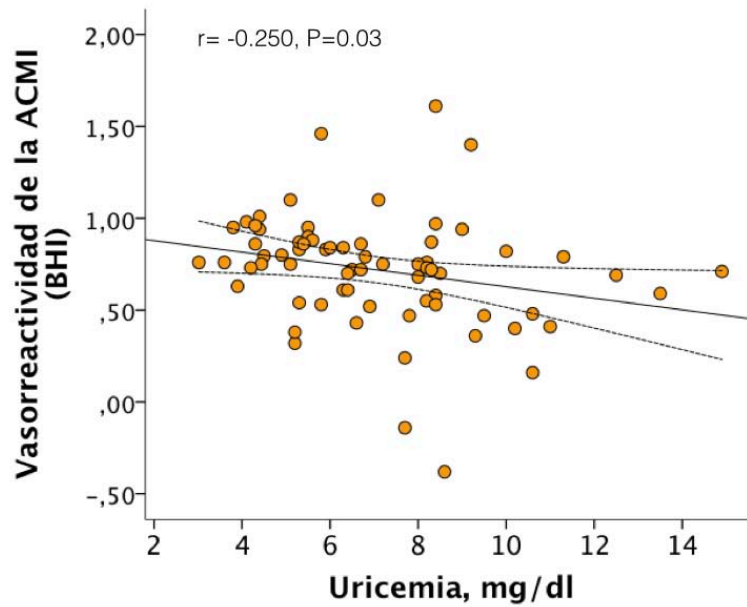


Figura 10. Gráfica de dispersión de puntos que muestra la correlación entre la RCV y la uricemia en pacientes con SM.

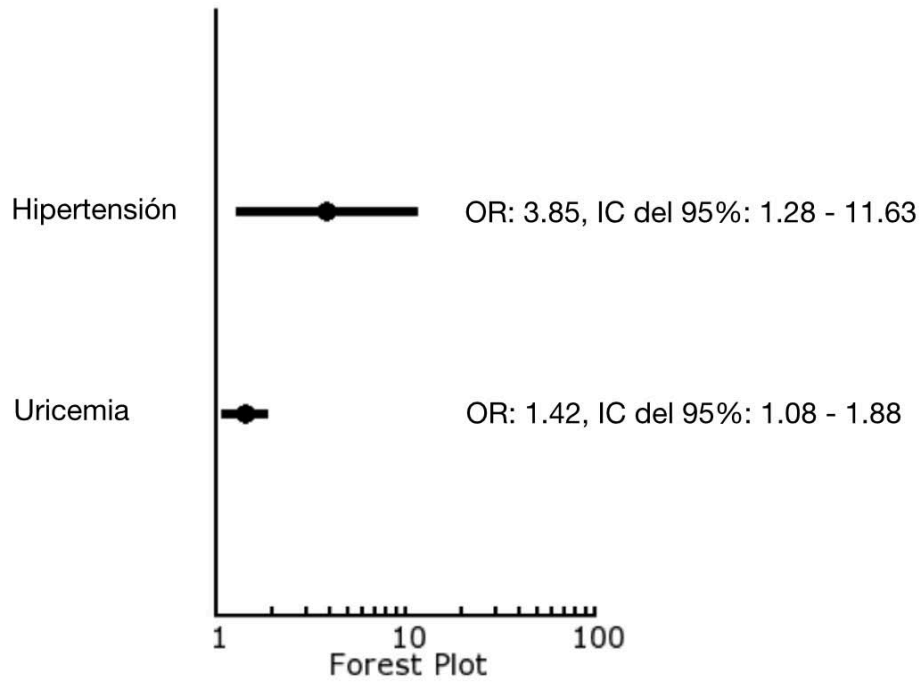


Figura 11. Gráfica de bosque que muestra los OR de los factores que se asociaron de forma independiente con una RCV <0.75%/seg, en pacientes con SM.

DISCUSION

El presente estudio caracterizó la RCV en sujetos mestizos portadores de SM con edad >18 y ≤ 45 años (adultos jóvenes). Además de obtener el componente del SM con mayor influencia en la alteración de la RCV, que en nuestro estudio fue la HAS. El hallazgo más relevante del estudio es que la gran mayoría de los pacientes con SM, no obstante ser jóvenes, presentan una reactividad cerebrovascular que es muy inferior a la esperada en la población normal. Esta metodología aísla el efecto de la edad sobre la RCV y muestra que son los factores de riesgo aterotrombótico y metabólico del SM los que explican una reserva cerebrovascular anormal. Podemos deducir de esto que los jóvenes con SM presentan una RCV que corresponde a individuos normales de 65 años de edad o más, lo que nos hace suponer que podría existir un envejecimiento acelerado de la vasculatura cerebral debido a la carga de componentes del SM.

El SM es un conjunto de factores de riesgo cardiovascular y aterotrombótico, que incluyen aumento del perímetro abdominal, hipertrigliceridemia, niveles de colesterol-HDL bajos (hipoalfalipoproteinemia), hipertensión arterial y glucosa en ayuno elevada. Varios estudios han demostrado que los componentes del SM, ya sea de manera individual o en conjunto, son factores de riesgo para desarrollar ECVI. La alteración de la RCV disminuye la capacidad de la autorregulación, en especial a cambios de la hemodinámica cerebral. La disminución de la RCV se traduce a enfermedad arterial oclusiva de la circulación extracraneal, al no existir esta nos informa sobre enfermedad microangiopática cerebral, como parte de la enfermedad cerebral isquémica.

En estos pacientes encontramos una disminución de la RCV ($BHI < 1.0$ %/seg). De tal forma que su RCV estaba por debajo de la percentila 5 que corresponde a sujetos con edad mayor a los 65 años. El componente del SM que más influyó en la disminución de la RCV fue la presencia de HAS; esto se deba probablemente a la aterosclerosis que existe en los pacientes hipertensos aunque en sujetos con edad ≤ 45 años podría deberse al efecto propio del SM (efecto proaterogénico). Llama la atención que el género masculino estaba más afectado y esto podría ser un hallazgo como preambulo a EVCI mayor en hombres de esta edad. Todos los componentes del SM reportaron de forma individual RCV disminuidas, pero al comparar el número de componentes estos no tenían diferencia en el significado estadístico, al igual sí comparábamos sujetos con edad $< 6 \geq 35$ pero ≤ 45 años.

Un hallazgo no esperado fue la asociación que encontramos entre la hiperuricemia y la disminución de la RCV lo que nos confirma la influencia del aumento de los niveles de ácido úrico en pacientes con EVCI.

Como se ha comentado en los antecedentes, sólo recientemente se ha evaluado a pacientes con SM respecto a la estructura y función de la vasculatura intracraneal. En 2005 Bang et al. informaron que el grado de aterosclerosis intracraneal se asocia a su vez con el número de componentes del SM (32), lo que propiamente abrió este campo de investigación. En 2010 Giannopoulos et al. propiamente evaluaron la RCV en 47 pacientes con SM, con el método de inhalación de CO_2 (47), y la compararon con 36 controles sin SM. Ellos encontraron que el SM se asociaba de forma independiente a la disminución de la RCV, y no encontraron que la edad, género y tratamientos se asociaran con la RCV alterada. Nuestro estudio, a diferencia del de Giannopoulos et al.,

se realizó en un mayor número de pacientes con SM y hemos aislado el efecto de la edad sobre la RCV al incluir sólo sujetos jóvenes y sin historia de infarto cerebral. Además, a diferencia de estos autores, en nuestro estudio logramos identificar que la HAS es el componente del síndrome metabólico que contribuye mayormente a la alteración de la RCV. Consideramos por o tanto que el presente estudio contribuye significativamente al avance en el conocimiento del SM y las alteraciones cerebrovasculares que ocurren en éste.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Debido a su diseño original, el tamaño de muestra de este estudio no fue calculado para detectar diferencias estadísticamente significativas entre estratos del SM, de acuerdo al número de componentes, por lo que no descartamos que exista una asociación inversa entre el número de componentes del SM y la magnitud de la RCV.

Este es un estudio transversal observacional, en el que no se analizaron las consecuencias clínicas de una RCV alterada en el largo plazo.

Además, en este estudio no se realizaron comparaciones con la población normal joven (grupo control), lo que no permitió evaluar si la alteración de la RCV es una característica más poblacional asociada a nuestro grupo bioétnico de mestizos mexicanos, o a la propia presencia del SM. Sin embargo, consideramos que esto último es muy improbable, basados en los estudios realizados en población normal y enferma por nuestro grupo.

Aunque en el análisis multivariable no se aprecia una influencia independiente del género, el desbalance del mismo entre sujetos hipertensos (73.3% hombres) y no hipertensos (38.5%), no descarta de forma definitiva que el género sea un cofactor que modifique la RCV en este grupo de individuos.

Por el momento, no tenemos explicación fenomenológica válida para el hallazgo de la relación de la uricemia con la alteración de la RCV, ya que este estudio no estuvo diseñado para ello. No obstante, por lo que se conoce sobre la hiperuricemia y la aterogénesis, es posible que a mayor concentración de ácido úrico mantenido de forma crónica, mayor arteriopatía que explique la disminución en la RCV.

CONCLUSIONES

Se confirma la hipótesis de que los sujetos jóvenes con SM tienen en su mayoría una reactividad cerebrovascular disminuida, en comparación con los valores de referencia en sujetos sanos del mismo grupo etario.

Se confirma además que la hipertensión arterial sistémica es el factor determinante de la RCV en sujetos jóvenes con SM.

Un hallazgo inesperado fue la correlación inversa de la uricemia con la RCV, un fenómeno que debe analizarse de forma más extensa en futuros estudios.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Grundy SM, Brewer B, Cleeman JI, *et al.* Definition of metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004;109:433-438.
2. Eva Kassi, Panagiota Pervanidou, Gregory Kaltsas and George Chrousos. Metabolic Syndrome : definitions and controversis. *BMC Medicine* 2011, 9:48.
3. Blaha MJ, Bansal S, Rouf R, Golden SH, Blumenthal RS, Defilippis AP. A practical "ABCDE" approach to the metabolic syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2008 Aug;83(8):932-41.
4. Scott M. Grundy, James I. Cleeman, Stephen R. Daniels, Karen A. Donato, Robert H. Eckel, Barry A. Franklin, David J. Gordon, Ronald M. Krauss, Peter J. Savage, Sidney C. Smith, Jr, John A. Spertus and Fernando Costa. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome : An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation.* 2005;112:2735-2752.
5. Carlos Andrés Pineda. Síndrome metabólico: definición, historia, criterios. *Colomb Med.* 2008; 39: 96-106.
6. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28:629-636.
7. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes Care* 2005b;28:2745-2749.
8. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287:356-359.
9. Grundy SM. Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 399–404.
10. Boden-Albala B, Sacco RL, Lee HS, *et al.* Metabolic Syndrome and Ischemic Stroke Risk. Northern Manhattan Study. *Stroke* 2008; 39: 30–35
11. Rodriguez-Colon SM, Mo J, Duan Y, *et al.* Metabolic syndrome clusters and the risk of incident stroke: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Stroke* 2009; 40: 200–205.
12. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, *et al.* Metabolic síndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 403–414.
13. Rojas R, Aguilar-Salinas CA, Jiménez-Corona A, Shama-Levy T, Rauda J, Ávila-Burgos L, Villalpando S, Lazcano-Ponce E. Metabolic syndrome in Mexican adults. Results from the National Health and Nutrition Survey 2006. *Salud Publica Mex* 2010;52 suppl 1:S11-S18.
14. Marc-Andre Cornier, Dana Dabelea, Teri L. Hernandez, Rachel C. Lindstrom, Amy J. Steig, Nicole R. Stob, Rachael E. Van Pelt, Hong Wang, and Robert H. Eckel. The Metabolic síndrome. *Endocrine Reviews* 2008;29(7):777–822.
15. Malik S, Wong ND, Franklin SS, Kamath TV, L'Italien GJ, Pio JR, *et al.* Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation* 2004; 285: 2486-97.

16. Blaha MJ, Bansal S, Rouf R, Golden SH, Blumenthal RS, Defilippis AP. A practical "ABCDE" approach to the metabolic syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2008 Aug;83(8):932-41.
17. Scott M. Grundy, James I. Cleeman, Stephen R. Daniels, Karen A. Donato, Robert H. Eckel, Barry A. Franklin, David J. Gordon, Ronald M. Krauss, Peter J. Savage, Sidney C. Smith, Jr, John A. Spertus and Fernando Costa. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome : An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement: Executive Summary. *Circulation.* 2005;112:e285-e290.
18. O'Donnell MJ, Xavier D. Liu, et al. Risk factors for ischemic and intracerebral hemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010;376:112-123.
19. Ji Y. Chong and Ralph L. Sacco. Risk Factors For Stroke, Assessing Risk, And The Mass And High-Risk Approaches For Stroke Prevention. *Continuum Lifelong Learning Neurol* 2005. 11(4);18-34.
20. Harold P. Adams, Jr, Gregory del Zoppo, Mark J. Alberts, Deepak L. Bhatt, Lawrence Brass, Anthony Furlan, Robert L. Grubb, Randall T. Higashida, Edward C. Jauch, Chelsea Kidwell, Patrick D. Lyden, Lewis B. Morgenstern, Adnan I. Qureshi, Robert H. Rosenwasser, Phillip A. Scott and Eelco F.M. Wijdicks. Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke: A Guideline From the American Heart Association/ American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2007;38:1655-1711;
21. Steven R. Levine, David Adamowicz, Karen C. Johnston. "How To" Guide For Clinicians Interested In Becoming Involved In Clinical Stroke Research. *Continuum Lifelong Learning Neurol* 2008;14(6):117-132.
22. R.J. Rodríguez-Kú. Síndrome metabólico y enfermedad vascular cerebral: Evidencias y tratamiento. *Rev Neurol* 2009; 48: 255-60.
23. Gorelick PB. Stroke prevention therapy beyond antithrombotics; unifying mechanisms in ischemic stroke pathogenesis and implications for therapy; an invited review. *Stroke* 2002; 33: 862-75.
24. Ji Y. Chong and Ralph L. Sacco. Risk Factors For Stroke, Assessing Risk, And The Mass And High-Risk Approaches For Stroke Prevention. *Continuum Lifelong Learning Neurol* 2005. 11(4);18-34.
25. Hsin-Jen Chen, Chyi-Huey Bai, Wen-Ting Yeh, Hou-Chang Chiu and Wen-Harn Pan. Influence of Metabolic Syndrome and General Obesity on the Risk of Ischemic Stroke. *Stroke.* 2006;37:1060-1064.
26. Jianjun Wang, Sanna Ruotsalainen, Leena Moilanen, Päivi Lepistö, Markku Laakso and Johanna Kuusisto. The Metabolic Syndrome Predicts Incident Stroke : A 14-Year Follow-Up Study in Elderly People in Finland. *Stroke.* 2008;39:1078-1083.
27. Iglseider B, Cip P, Malaimare L, Ladurner G, Paulweber B. The metabolic syndrome is a stronger risk factor for early carotid atherosclerosis in women than in men. *Stroke* 2005; 36: 1212-7.
28. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288: 2709-16.

29. Hirokazu Bokura, Shuhei Yamaguchi, Kenichi Iijima, Atsushi Nagai and Hiroaki Oguro. Metabolic Syndrome Is Associated With Silent Ischemic Brain Lesions. *Stroke*. 2008;39:1607-1609.
30. Hyung-Min Kwon, Beom Joon Kim, Seung-Hoon Lee, Seung Ho Choi, Byung-Hee Oh and Byung-Woo Yoon. Metabolic Syndrome as an Independent Risk Factor of Silent Brain Infarction in Healthy people. *Stroke*. 2006;37:466-470.
31. Rundek T, White H, Boden-Albala B, Jin Z, Elkind M, Sacco RL. The metabolic syndrome and subclinical carotid atherosclerosis: the Northern Manhattan Study. *J Cardiometab Syndr* 2007; 2: 24-9.
32. O. Y. Bang, J. W. Kim, J. H. Lee, et al. Association of the metabolic syndrome with intracranial atherosclerotic stroke. *Neurology* 2005;65:296–298.
33. Sloan M.A; et al. Assessment: Transcranial Doppler ultrasonography. *Neurology* 2004; 62: 1468-1481.
34. Aaslid R, Markalder TM, Nornes H. Noninvasive Transcranial Doppler Ultrasound Recording of Flow Velocity in Basal Cerebral Arteries. *J Neurosurg* 1982; 57: 769-774.
35. Voci SL, Carson N. Ultrasound of the intracranial arteries. *Ultrasound Clinics* 2006; 1: 161-181.
36. Segura T. Utilidad Del Doppler Transcraneal en la determinación de La Reactividad Vasomotora Cerebral. *Rev Neurol* 2000; 31: 1031-1032.
37. Silvestrini, M; et al. Transcranial Doppler Assessment of Cerebrovascular Reactivity in Symptomatic and Asymptomatic Severe Carotid Stenosis. *Stroke* 1996; 27:1970-1973.
38. HS Markus and MJ Harrison. Estimation of cerebrovascular reactivity using transcranial Doppler, including the use of breath-holding as the vasodilatory stimulus. *Stroke* 1992; 23: 668-673.
39. Valdueza J., Schreiber S., et al Intracranial hemodynamics and functional tests. In *Neurosonology and neuroimaging of stroke*. Thieme New York 2008. Chap 3 pp 54-60.
40. Cupini, L., Diomedì M. et al. Cerebrovascular reactivity and subcortical infarctions. *Arch Neurol*. 2001;58:577-581
41. Jimenez PE., Segura T. Valores de Normalidad de la reactividad vasomotora cerebral mediante el test de apnea voluntaria. *Rev Neurol* 2006; 43:598-602
42. Carrera E., Lee LK. et al. Cerebrovascular reactivity and cerebral autoregulation in normal subjects. *J Neurol Sci* 2009 Oct 15;285(1-2):191-4.
43. Silvestrini M; et al. Cerebral hemodynamics and cognitive performance in patients with asymptomatic carotid stenosis. *Neurology* 2009;72:1062–1068.
44. Mauro Silvestrini, Patrizio Pasqualetti, Roberto Baruffaldi, Marco Bartolini, Yasmin Handouk, Maria Matteis, Filomena Moffa, Leandro Provinciali and Fabrizio Vernieri. Cerebrovascular Reactivity and Cognitive Decline in Patients With Alzheimer Disease. *Stroke*. 2006;37:1010-1015.
45. Matteis M, Troisi E, Monaldo B.C., Caltagirone M, Silvestrini M. Age and Sex Differences in Cerebral Hemodynamics A Transcranial Doppler Study. *Stroke*. 1998;29:963-967.
46. Kevin M. Barrett, Robert H. Ackerman, Georg Gahn, Javier M. Romero and Morelia Candia. Basilar and Middle Cerebral Artery Reserve : A Comparative Study Using Transcranial Doppler and Breath-Holding Techniques. *Stroke*. 2001;32:2793-2796.

47. S. Giannopoulos, B. Boden-Albala, J. H. Choi, E. Carrera, M. Doyle, T. Perez and R. S. Marshall. Metabolic syndrome and cerebral vasomotor reactivity. *European Journal of Neurology* 2010, 17: 1457–1462.