

Respuesta inflamatoria en pacientes con un primer ataque cerebrovascular isquémico: evaluación por género

Inflammatory response in a first ischemic stroke: differences by gender

Carlos I. Amaya-Chanaga, Néstor Fernando Naranjo, Jorge A. Castellanos, Federico Arturo Silva

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. Se han descrito diferencias por género en la incidencia, la severidad y mortalidad asociadas al ataque cerebrovascular isquémico.

OBJETIVO. Describir el comportamiento de la respuesta inflamatoria en hombres y mujeres con un primer episodio de ACV isquémico.

MATERIAL Y MÉTODOS. Se incluyeron 50 mujeres postmenopáusicas mayores de 45 años y 50 hombres mayores de 45 años con un primer episodio de ataque cerebrovascular isquémico. Se evaluaron y analizaron diferencias en la presentación de síntomas, antecedentes, severidad, respuesta inflamatoria y mortalidad entre ambos géneros.

RESULTADOS. Las mujeres tuvieron un promedio de edad mayor al momento de presentar un primer ataque cerebrovascular isquémico ($72,9 \pm 9,8$ años vs. $69,7 \pm 9,03$ años; $p=0,09$), sin diferencias en la severidad del evento (mediana NIHSS $10,4 \pm 7,61$ en mujeres vs. $10,46 \pm 4,96$ en hombres), con mayores niveles de colesterol total ($216,39 \pm 50,61$ vs. $188,76 \pm 49,56$; $p=0,007$), LDL ($140,40 \pm 39,57$ vs. $121,3 \pm 45,36$; $p=0,032$), HDL ($44,69 \pm 15,52$ vs. $37,67 \pm 12,23$; $p=0,013$), triglicéridos ($158,03 \pm 74,65$ vs. $144,05 \pm 55,64$; $p=0,291$) y glicemia ($142,77 \pm 71,60$ vs. $138,16 \pm 115,75$; $p=0,826$), menor respuesta inflamatoria evaluada por PCR ultrasensible, IL-6 y TNF-alfa, y mortalidad hospitalaria que los hombres ($6,52\%$ vs. 14% ; $p=0,231$).

CONCLUSIÓN. Se propone que las diferencias por género en el comportamiento del ACV isquémico observadas en este estudio podrían ser explicadas por la protección cardiovascular hormonal extendida o la existencia de factores inherentes en las mujeres que les confieren un estado de protección ante un ACV isquémico.

PALABRAS CLAVES. Ataque Cerebrovascular, Inflamación, Mortalidad, Posmenopausia, Severidad (DeCS).

(Carlos I. Amaya-Chanaga, Néstor Fernando Naranjo, Jorge A. Castellanos, Federico Arturo Silva. Respuesta inflamatoria en pacientes con un primer ataque cerebrovascular isquémico: evaluación por género. *Acta Neurol Colomb* 2014;30:6-15).

SUMMARY

INTRODUCTION. Controversy persists regarding gender differences in the incidence, severity and mortality associated with ischemic stroke.

Recibido: 14/04/13. Revisado: 05/09/13. Aceptado: 23/09/13.

Carlos I. Amaya-Chanaga, MD. Néstor Fernando Naranjo, RN. Jorge A. Castellanos, MD. Federico Arturo Silva, MD, MSc. Departamento de Neurociencias, Grupo de Ciencias Neurovasculares, Fundación Cardiovascular de Colombia, Floridablanca, Santander, Colombia.

Correspondencia: federicosilva@fcv.org

Artículo original

OBJECTIVE. To describe the inflammatory response in patients with a first ischemic stroke behavior in women and men over 45 year-old.

MATERIALS AND METHODS. 50 postmenopausal women and 50 men, over 45 years old with a first-ever ischemic stroke were included. Differences in symptoms, medical history, severity, inflammatory response and mortality were evaluated and analyzed among both genders.

RESULTS: Postmenopausal women were older at the first-ever ischemic stroke (72,9 + 9,8 years vs. 69,7 + 9,03 years, $p=0,09$), with no differences in stroke severity (NIHSS median score 10,4 + 7,61 in women vs. 10,46 + 4,96 in men), with higher levels of total cholesterol (216,39 + 50,61 vs. 188,76 + 49,56; $p=0,007$), LDL cholesterol (140,40 + 39,57 vs. 121,3 + 45,36; $p=0,032$), HDL cholesterol (44,69 + 15,52 vs. 37,67 + 12,23; $p=0,013$), triglycerides (158,03 + 74,65 vs. 144,05 + 55,64; $p=0,291$) and blood glucose (142,77 + 71,60 vs. 138,16 + 115,75; $p=0,826$); less inflammatory response assessed by CRP, IL-6 and TNF-alpha, and hospital mortality than men (6,52% vs. 14%, $p=0,231$).

CONCLUSION. Gender differences in ischemic stroke behavior observed in this study could be explained by the cardiovascular protection of premenopausal hormonal factors or inherent factors in women that confers a protection state against ischemic stroke.

KEY WORDS:Inflammation, Ischemic stroke, Mortality, Postmenopause. (MeSH).

(Carlos I. Amaya-Chanaga, Néstor Fernando Naranjo, Jorge A. Castellanos, Federico Arturo Silva. Inflammatory response in a first ischemic stroke: differences by gender. Acta Neurol Colomb 2014;30:6-15).

INTRODUCCIÓN

El Ataque Cerebrovascular (ACV) isquémico es considerado la cuarta causa de muerte y la principal causa de discapacidad alrededor del mundo. En Estados Unidos cada año 795.000 personas tienen un ACV, de las cuales 610.000 presentan el primer ataque en su vida y 185.000 padecen de ataques recurrentes (1). La incidencia en Latinoamérica se calcula entre 35 a 183/100.000 habitantes y en Colombia, a partir de un único estudio realizado en Antioquia, la incidencia calculada fue de aproximadamente 88,9/100.000 habitantes (2,3). La alta incidencia y prevalencia de sobrevivientes, la gran discapacidad generada en la población y el alto costo económico que produce en la sociedad, hacen del ACV isquémico un problema de salud pública (1).

Se han asociado factores genéticos, biológicos, medioambientales y comorbilidades como Diabetes Mellitus tipo 2 (DM), Hipertensión Arterial (HTA), Infarto Agudo de Miocardio (IAM), Fibrilación Auricular (FA) y dislipidemia, como factores de riesgo clásicos para ACV isquémico (4). A partir de estudios poblacionales se ha determinado que la raza y el género son factores biológicos no modificables que ejercen un efecto importante sobre la presentación y el curso natural del ACV (5).

Se ha planteado que las mujeres tienen mayor compromiso sobre la calidad de vida y una mayor

dependencia que los hombres ante un primer ACV isquémico, así como también tienden a tener mayor edad, un perfil de síntomas más amplio, mayor severidad y una mayor discapacidad (6-12). Hipótesis como una diferente respuesta inflamatoria, uso de anticonceptivos orales (ACOS) durante la edad reproductiva, la edad de menopausia y su efecto hormonal, la terapia de reemplazo hormonal (TRH) e incluso una menor calidad de atención médica en las mujeres, se han postulado para tratar de explicar las diferencias en la presentación e impacto del ACV isquémico entre ambos géneros.

Se realizó un estudio con el objetivo de describir las diferencias por género en el comportamiento de la respuesta inflamatoria en una población de ambos géneros atendida en la Fundación Cardiovascular de Colombia (FCV).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo analítico prospectivo en 50 mujeres posmenopáusicas mayores de 45 años y se compararon con un grupo de 50 hombres mayores de 45 años, con diagnóstico clínico e imagenológico de un primer evento de ACV isquémico agudo. El ACV isquémico fue definido clínicamente como un déficit neurológico focal de inicio súbito, de etiología vascular, cuyos síntomas

duraban más de 24 horas, confirmado por el grupo de neurología de la institución por la clínica y la Tomografía Axial Computarizada cerebral (TAC). Se recopiló información relacionada con la edad, el género, las características del cuadro clínico, los factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo y sedentarismo), comorbilidades patológicas y antecedentes farmacológicos.

Se determinó el índice de comorbilidades de Charlson, el cual predice la mortalidad a un año de acuerdo a las condiciones médicas subyacentes del paciente. Este índice agrupa en total 22 condiciones médicas. Un puntaje de cero a uno implica la ausencia de comorbilidad y puntuaciones mayores indican una mayor carga comorbida (13).

Los pacientes fueron evaluados en la fase aguda y se aplicó la escala NIHSS a su ingreso al servicio de urgencias para determinar el grado de severidad del ACV; se realizó una TAC para establecer el diagnóstico imagenológico e identificar la zona de infarto. Los subtipos de ACV isquémico se establecieron de acuerdo al territorio vascular comprometido evidenciado en la TAC y se clasificaron en infarto de arteria cerebral anterior, media y posterior, infarto cerebeloso y lacunar.

Se tomó una muestra de sangre para determinar: perfil lipídico, glicemia y marcadores inflamatorios como PCR ultrasensible, IL-6 y TNF-alfa. La mortalidad hospitalaria fue definida como el porcentaje de pacientes con ACV isquémico que murieron desde el inicio de los síntomas neurológicos y durante la atención hospitalaria o antes del egreso.

El análisis descriptivo se orientó al cálculo de medidas de tendencia central (media) y de dispersión (desviación estándar [DS]) para las variables continuas. Se calcularon las frecuencias simples de los factores de riesgo en términos de proporción; se utilizó la prueba de Chi cuadrado (X^2 test) para comparar variables categóricas y para variables continuas la prueba t de Student. Se consideró una diferencia estadísticamente significativa con una $p < 0,05$.

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigaciones de la FCV y todos los pacientes o sus familiares autorizaron su participación con la firma de un consentimiento informado.

RESULTADOS

La mediana de edad para el grupo de mujeres fue de $74 \pm 9,8$ años (Rango: 46 - 89 años) y 70 años $\pm 9,03$ años (Rango: 50 - 93 años) para el grupo de hombres ($p=0,09$). Las mujeres tuvieron 4 años más frente a los hombres quienes presentaron mayor número de casos entre los 51 y 70 años. La figura 1 muestra que el número de casos de ACV isquémico aumentó en las mujeres a partir de los 70 años en comparación con el grupo masculino.

Al analizar los antecedentes patológicos y factores de riesgo cardiovascular, se evidenció que las mujeres tenían mayor proporción de HTA (74% vs. 64%; $p=0,28$), falla cardíaca (14% vs. 8%; $p=0,338$), sedentarismo (40% vs. 34%; $p=0,522$) y DM (28% vs. 12%; $p=0,046$), aunque sin significancia estadística. No se observaron diferencias entre mujeres y hombres en antecedentes como ataque isquémico transitorio previo (4% vs. 6%; $p=0,646$), dislipidemia (12% vs. 10%; $p=0,749$), fibrilación auricular (6% vs. 2%; $p=0,307$) e infarto agudo de miocardio (6% vs. 4%; $p=0,646$). En los hombres se observó mayor frecuencia de tabaquismo (67% vs. 61%; $p=0,006$).

Al determinar el promedio del índice de Charlson no se evidenció una diferencia significativa en las comorbilidades entre los géneros (índice promedio $2,18 + 1,28$ en mujeres vs. $2,02 + 1,17$ en hombres; $p=0,570$); tampoco en los medicamentos que recibían antes del ingreso al servicio de urgencias (Tabla 1).

El compromiso neurológico al ingreso mostró que las mujeres tuvieron mayor frecuencia de coma en comparación con los hombres, quienes presentaron mayor déficit motor (Tabla 2). La mediana de la escala NIHSS al momento del ingreso al servicio de urgencias fue similar para ambos géneros ($10,4 \pm 7,61$ para mujeres vs. $10,4 \pm 4,96$ para hombres; $p=0,138$).

La tabla 3 muestra la clasificación del ACV isquémico por género según los hallazgos imagenológicos en la TAC, donde se observa que al ingreso al servicio de urgencias, más hombres tenían TAC normal (20% vs. 16%; $p=0,603$), mayor número de mujeres fueron clasificadas dentro del grupo de ACV no determinado (24% vs. 10%; $p=0,062$), y la

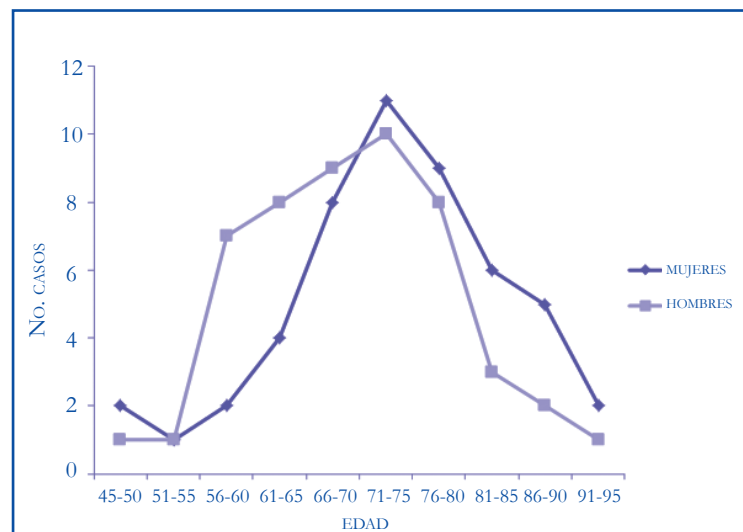


FIGURA 1.

FRECUENCIA DE CASOS SEGÚN EDAD Y EL GÉNERO. LAS MUJERES TIENDEN A TENER MÁS ACV A MAYOR EDAD FRENTE A LOS HOMBRES (74 ± 9,8 AÑOS VS. 70 ± 9,03 AÑOS; p= 0,09).

frecuencia de los tipos de ACV isquémico según el territorio vascular comprometido no fue diferente entre ambos géneros.

Las mujeres presentaron mayores niveles de colesterol total ($216,39 \pm 50,61$ vs. $188,76 \pm 49,56$; $p=0,007$), LDL ($140,40 \pm 39,57$ vs. $121,3 \pm 45,36$; $p=0,032$), HDL ($44,69 \pm 15,52$ vs. $37,67 \pm 12,23$; $p=0,013$) y glicemia ($142,77 \pm 71,6$ vs. $138,16 \pm 115,75$; $p=0,826$) (Figura 2). Los hombres tuvieron mayores niveles de marcadores inflamatorios; el promedio de la PCR ultrasensible para los hombres fue de $6,3 \pm 6,94$ mg/l mientras que en las mujeres fue de $3,4 \pm 4,96$ mg/l, $p=0,019$ (V.R. <6 mg/l). El promedio de IL-6 fue de $30,88 \pm 39,83$ pg/ml en hombres y $24,56 \pm 29,09$ pg/ml en mujeres, $p=0,366$ (V.R. $1,7 \pm 0,9$ pg/ml). El promedio del TNF-alfa se encontró en $16,03 \pm 32,09$ pg/ml en hombres y $10,55 \pm 9,09$ pg/ml en las mujeres, $p=0,248$ (V.R. $3,1 \pm 0,6$ pg/ml) (Figura 3).

La mortalidad al egreso fue mayor en el género masculino con un 14% ($n=7$) frente al 6,52% ($n=3$) en el género femenino sin significancia estadística ($p=0,231$).

DISCUSIÓN

El género y la edad son factores biológicos no modificables que afectan el riesgo de presentar un ACV isquémico. Los estudios epidemiológicos han demostrado que tanto en hombres como en mujeres el riesgo aumenta con la edad; sin embargo el comportamiento es diferente en cada género. Aunque las mujeres tienen un menor riesgo de ACV isquémico hacia la edad media (45-65 años) en comparación con los hombres, la transición a la menopausia es un momento en el cual las mujeres desarrollan factores de riesgo cardiovascular que 10 años después llevan a que la incidencia del ACV se duplique (14-17).

Los resultados muestran que las mujeres postmenopáusicas tienen mayor edad que los hombres al momento de presentar el primer ACV isquémico, aunque la diferencia no tiene significancia estadística ($p=0,09$), posiblemente por el bajo número de pacientes incluidos en este estudio. Así mismo se observó que a partir de los 70 años las mujeres presentaron una mayor proporción de ACV isquémico que los hombres. Estos hallazgos son similares a los resultados observados en otros estudios. Glader y

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN SEGÚN EL GÉNERO.

Variable	Mujeres		Hombres		P *p<0,05
	Mediana o %	n	Mediana o %	n	
Edad (años)					
Mediana	74 + 9,87	50	70 + 9,03	50	0,09
Rango	46 - 89		50 - 93		
Antecedentes					
Tabaquismo	61%	18	67%	33	0,006*
Diabetes Mellitus Tipo 2	28%	14	12%	6	0,046*
Hipertensión Arterial	74%	37	64%	32	0,28
Fibrilación Auricular	6%	3	2%	1	0,307
Falla Cardíaca	14%	7	8%	4	0,338
Sedentarismo	40%	19	34%	16	0,522
Infarto Agudo del Miocardio	6%	3	4%	2	0,646
Ataque Isquémico Transitorio	4%	2	6%	3	0,646
Dislipidemia	12%	6	10%	5	0,749
Medicación al Ingreso					
Antiarrítmicos	0%	0	6%	3	0,079
Hipolipemiantes	12%	6	4%	2	0,14
Warfarina	2%	1	4%	2	0,558
Betabloqueadores	12%	6	16%	8	0,564
Antiagregantes	20%	10	16%	8	0,603
NIHSS al ingreso	10	50	10	50	0,138
Mortalidad al Egreso	6,52%	3	14%	7	0,231
Índice de Charlson (Promedio)	2,18 ± 1,28	50	2,02 ± 1,17	50	0,57

TABLA 2. Frecuencia de los signos y síntomas al inicio del ACV según el género.

Síntomas	Mujeres		Hombres		p
	%	(n)	%	(n)	
Disartria	24	(12)	46	(23)	0,021*
Alteración campo visual	0	(0)	10	(5)	0,022*
Cefalea	14	(7)	26	(13)	0,134
Coma	8	(4)	2,08	(1)	0,183
Vértigo	16	(8)	10	(5)	0,372
Parálisis Facial	24	(12)	30	(15)	0,499
Afasia	26	(13)	32	(16)	0,509
Hemiparesia	46	(23)	52	(26)	0,548
Hemiplejía	22	(11)	26	(13)	0,64*
Convulsiones	2	(1)	2	(1)	1

*p<0,05

TABLA 3. LOCALIZACIÓN DEL ACV POR SEXO SEGÚN HALLAZGOS EN LA TAC AL INGRESO.

Hallazgos en la TAC	Mujeres		Hombres		p
	%	(n)	%	(n)	
No determinado	24	(12)	10	(5)	0,062
Cerebeloso	4	(2)	12	(6)	0,14
Arteria cerebral media	42	(21)	50	(25)	0,422
Arteria cerebral anterior	4	(2)	2	(1)	0,558
Arteria cerebral posterior	4	(2)	2	(1)	0,558
Normal	16	(8)	20	(10)	0,603
Lacunar	6	(3)	4	(2)	0,646

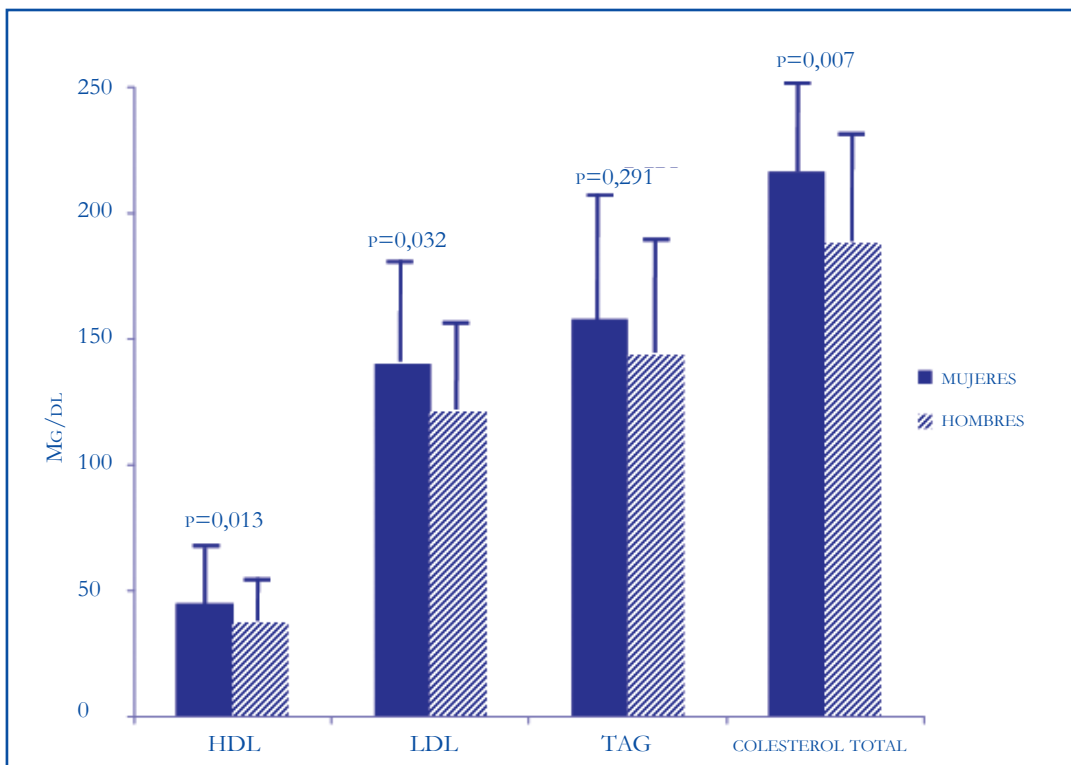


FIGURA 2.

PROMEDIO DEL PERFIL LIPÍDICO EN HOMBRES Y MUJERES. LAS MUJERES POSTMENOPÁUSICAS PRESENTARON MAYORES NIVELES DE PERFIL LIPÍDICO EN COMPARACIÓN CON LOS HOMBRES AL MOMENTO DE PRESENTAR UN PRIMER EVENTO DE ACV ISQUÉMICO.

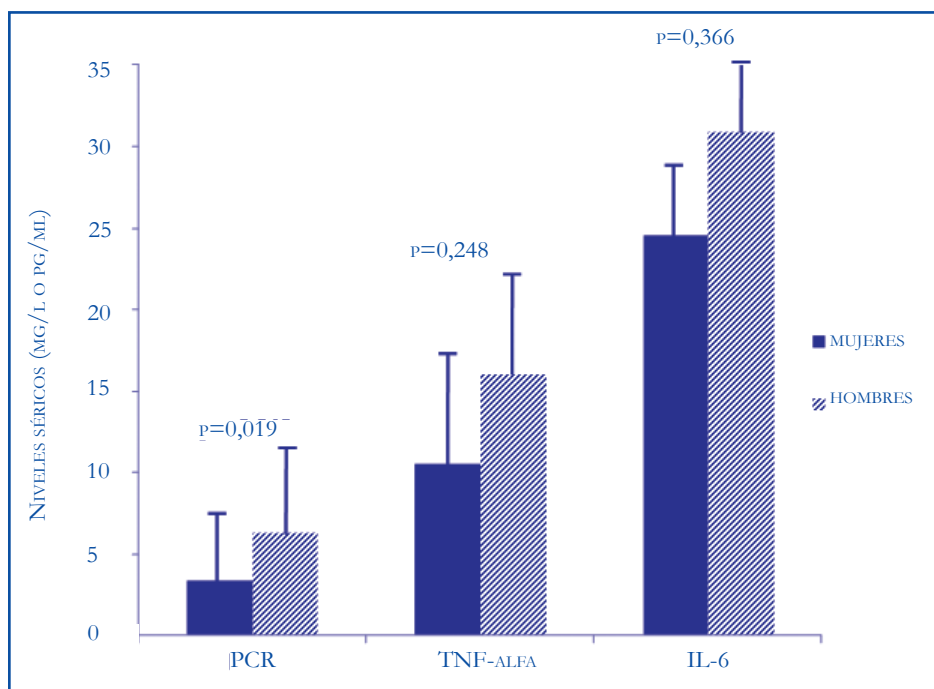


FIGURA 3.

PROMEDIO DE LOS MARCADORES INFLAMATORIOS EN HOMBRES Y MUJERES. LOS HOMBRES TUVIERON MAYORES NIVELES DE MARCADORES INFLAMATORIOS EN COMPARACIÓN CON LAS MUJERES POSMENOPÁUSICAS AL MOMENTO DE PRESENTAR UN PRIMER ACV ISQUÉMICO.

colaboradores evaluaron las diferencias por género en población sueca, encontrando un aumento en la incidencia del ACV isquémico en mujeres mayores de 75 años en comparación con los hombres (7). El estudio vascular de Oxford mostró una mayor incidencia de ACV isquémico en mujeres mayores de 85 años (18). Estos argumentos sustentan el papel que juegan el género y la edad sobre el riesgo de ACV isquémico, e independientemente del tipo de población estudiada, las mujeres tienen mayor edad que los hombres al momento de la presentación del primer ACV isquémico.

Los análisis realizados en otros estudios sobre los antecedentes patológicos y factores de riesgo cardiovascular en pacientes con ACV isquémico agudo, han mostrado que los hombres tienen mayor proporción de IAM, DM y tabaquismo previo. Por el contrario las mujeres tienen una mayor proporción de HTA, demencia y mayor grado de dependencia previa a la presentación del ACV isquémico (6,8,19-21). Al analizar en la población de este estudio el perfil de

antecedentes y factores de riesgo cardiovascular, se observó un comportamiento diferente; las mujeres posmenopáusicas tenían mayor frecuencia de falla cardíaca, DM y sedentarismo, mientras que en los hombres el tabaquismo fue el factor de riesgo más frecuente, congruente con la evidencia descrita previamente. Sin embargo el impacto de las comorbilidades sobre la población del estudio analizado por medio del índice de Charlson, no mostró diferencias significativas entre mujeres y hombres (2,18 vs. 2,02; $p=0,570$); este índice ha sido validado en poblaciones con diferentes patologías incluidas cáncer y ACV para predecir el riesgo de muerte a un año, y permite analizar la comorbilidad agrupada (13,22-26).

La valoración neurológica permitió documentar diferencias en la presentación de los síntomas neurológicos entre ambos géneros, observando que las mujeres tenían mayor alteración del estado de conciencia. Estos hallazgos son similares a los reportados en otros estudios donde las mujeres exhiben con mayor frecuencia pérdida de la conciencia

en comparación con los hombres, quienes presentan comúnmente más déficit neurológico motor (8,9,27,28). A pesar de que se ha documentado en series de casos que las mujeres cursan con una mayor severidad del ACV isquémico y mayor mortalidad al egreso por su marcado compromiso neurológico, en este estudio no se observó una diferencia significativa en la severidad (determinada por la escala NIHSS) entre ambos géneros, y por el contrario hubo mayor mortalidad en el grupo de hombres que en el grupo de mujeres postmenopáusicas (17).

Hay evidencia que asocia los niveles elevados de los marcadores inflamatorios (PCR ultrasensible, IL-6 y TNF-alfa) con factores de riesgo cardiovascular y ACV isquémico; sin embargo no se ha evaluado su relación con mayor riesgo de mortalidad por esta condición (29-31). Los hombres de este estudio tenían mayores niveles de PCR ultrasensible, IL-6 y TNF-alfa que las mujeres. Esto permite plantear la hipótesis que menores niveles de marcadores inflamatorios en las mujeres posmenopáusicas podrían conferirles mayor protección cardiovascular y menor riesgo para mortalidad por ACV, independientemente de la edad, el perfil de factores de riesgo cardiovascular y una severidad no significativa.

El análisis de la relación entre el género y la respuesta inflamatoria en pacientes con ACV isquémico ha demostrado que las hormonas femeninas (principalmente estrógenos) ejercen un efecto sobre la expresión de marcadores inflamatorios durante la fase aguda del ACV (32-34). Los estrógenos modulan la respuesta inflamatoria disminuyendo la expresión y actividad de PCR, TNF-alfa, IL-6, IL-1 β , INF- κ β , I κ β e iNOS (35,36). Adicionalmente, pueden suprimir la activación de astrocitos mediada por IL-1 β y la inducción de COX-2 en el endotelio vascular cerebral, lo cual va de la mano con la propuesta de un efecto neuroprotector frente a la isquemia (37). En el caso de mujeres postmenopáusicas, quienes no presentan liberación endógena de estrógenos, la terapia de reemplazo hormonal puede producir el mismo efecto sobre los marcadores inflamatorios (38,39). Esto ayuda a explicar porque los hombres tienen mayor respuesta inflamatoria y es similar a los resultados obtenidos en este estudio; sin embargo, se observó que solo una mujer había recibido terapia de reemplazo hormonal, sugiriendo que existe una

protección cardiovascular hormonal premenopáusica que se preserva después de la menopausia. Los estudios epidemiológicos realizados hasta el momento que han evaluado las diferencias por género en el comportamiento del ACV isquémico, no han abarcado el análisis de marcadores inflamatorios ni evaluado la relación entre una mayor respuesta inflamatoria y el riesgo de muerte por ACV.

Algunos estudios de cohorte en mujeres sanas que se encuentran en el periodo de transición hacia la menopausia, han mostrado un aumento en la obesidad abdominal, el índice de masa corporal, la glicemia en ayunas, resistencia a la insulina y mayor presión arterial; así como también aumento en los niveles de TAG, colesterol total, LDL y una disminución en el HDL (14,40). Las mujeres posmenopáusicas de este estudio tenían en promedio niveles mayores de colesterol total, LDL, triglicéridos y glicemia que los hombres al momento de presentar el ACV isquémico. Esto indica que la menopausia está asociada con un aumento de factores de riesgo cardiovascular que persisten durante el transcurso de los años y aumentan el riesgo para ACV isquémico en el grupo de mujeres de mayor edad.

A través de experimentos *in vitro* se ha documentado que existen diferencias intrínsecas entre hombres y mujeres en respuesta a la lesión isquémica neuronal [5]. Mediante cultivos de neuronas animales, se han creado modelos de hipoxia-isquemia en células del hipocampo en animales de ambos géneros, en las cuales se ha demostrado que las neuronas de los animales hembras sobreviven más a la privación de oxígeno y tienen menor daño estructural en relación con las neuronas de los animales machos, lo cual podría explicar por qué las mujeres tienen un factor inherente que les confiere mayor protección ante un ACV isquémico independientemente de la edad en que se presente o los factores de riesgo cardiovascular asociados (41-44).

Una de las limitaciones de este estudio es el tamaño reducido de la muestra, razón por la cual algunos de los análisis no mostraron significancia estadística al comparar los géneros. Otra de las limitaciones se debe a que no se aplicó la escala de Rankin modificada para evaluar el grado de discapacidad física tras el ACV isquémico, ni se realizó seguimiento de los pacientes posterior al alta hospitalaria, por lo que no fue posible determinar

si las mujeres postmenopáusicas de este estudio, al presentar menor mortalidad, cursan con mayor discapacidad que los hombres. Aun así, este es el primer estudio realizado en población Latinoamericana, y en Colombia, que evalúa las diferencias por género en la respuesta inflamatoria y la presentación de un primer ACV isquémico.

En la población estudio, las mujeres posmenopáusicas tendieron a presentar un primer episodio de ACV isquémico a mayor edad sin diferencias en las comorbilidades y en la severidad del evento, con un menor nivel inflamatorio y menor mortalidad hospitalaria. Con base en ello se puede plantear que en la mujer, la protección cardiovascular hormonal premenopáusica entre otros factores, pudiera conferirles un estado de protección a largo plazo para ACV isquémico asociado a un menor estado inflamatorio evaluado por PCR, IL-6 y TNF-alfa.

Los autores del manuscrito declaran que no tienen conflictos de intereses. Este estudio fue financiado por el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación – COLCIENCIAS (Código: 6566451929173).

REFERENCIAS

1. ROGER VL, GO AS, LLOYD-JONES DM, BENJAMIN EJ, BERRY JD, BORDEN WB, ET AL. Heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012; 125: e68-87.
2. GOMES J, CHALELA J. Stroke in the Tropics. *Sem Neurol*. 2005; 25:290-99.
3. URIBE CS, JIMENEZ I, MORA MO, ARANA A, SÁNCHEZ JL, ZULUAGA L, ET AL. Epidemiología de las enfermedades cerebrovasculares en Sabaneta, Colombia (1992-1993). *Rev Neurol*. 1997; 25:1008-12.
4. WHITE H, BODEN-ALBALA B, WANG C, ELKIND M, RUNDEK T, WRIGHT CB, ET AL. Ischemic Stroke Subtype Incidence Among Whites, Blacks, and Hispanics: The Northern Manhattan Study. *Circulation*. 2005; 111:1327-31.
5. TURTZO LC, MCCULLOUGH LD. Sex-specific responses to stroke. *Future Neurol*. 2010; 5: 47-59.
6. GARGANO JW, WEHNER S, REEVES M. Sex differences in acute stroke care in a statewide stroke registry. *Stroke*. 2008; 39:24-9.
7. GLADER EL, STEGMAYR B, NORRVING B, TERÉNT A, HULTER-ASBERG K, WESTER PO, ET AL. Sex differences in management and outcome after stroke: a Swedish national perspective. *Stroke*. 2003; 34:1970-75.
8. DI CARLO A, LAMASSA M, BALDERESCHI M, PRACUCCI G, BASILE AM, WOLFE CD, ET AL. Sex differences in the clinical presentation, resource use, and 3-month outcome of acute stroke in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry. *Stroke*. 2003; 34:1114-19.
9. LABICHE LA, CHAN W, SILDIN KR, MORGENSTERN LB. Sex and acute stroke presentation. *Ann Emerg Med*. 2002; 40:453-60.
10. KAPRAL MK, FANG J, HILL MD, SILVER F, RICHARDS J, JAIGOBIN C, ET AL. Sex differences in stroke care and outcomes: results from the Registry of the Canadian Stroke Network. *Stroke*. 2005; 36:809-14.
11. ROQUER J, CAMPOLLO AR, GOMIS M. Sex differences in first-ever acute stroke. *Stroke*. 2003; 34:1581-85.
12. PALNUM KD, ANDERSEN G, INGEMAN A, KROG BR, BARTELS P, JOHNSEN SP. Sex-related differences in quality of care and short-term mortality among patients with acute stroke in Denmark: a nationwide follow-up study. *Stroke*. 2009; 40:1134-39.
13. CHARLSON ME, POMPEI P, ALES KL, MCKENZIE CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis*. 1987; 40:373-83.
14. LISABETH L, BUSHNELL C. Stroke risk in women: the role of menopause and hormone Therapy. *Lancet Neurol*. 2012; 11:82-91.
15. ROJASJI, ZURRÚ MC, ROMANO M, PATRUCCO L, CRISTIANO E. Acute ischemic stroke and transient ischemic attack in the very old – risk factor profile and stroke subtype between patients older than 80 years and patients aged less than 80 years. *Eur J Neurol*. 2007; 14:895-99.
16. LLOYD-JONES D, ADAMS R, CARNETHON M, DE SIMONE G, FERGUSON TB, FLEGAL K, ET AL. Heart disease and stroke statistics – 2009 update: a report from the American Heart Association statistics committee and stroke statistics subcommittee. *Circulation*. 2009; 119:480-86.
17. PETREA RE, BEISER AS, SESHADRI S, KELLY-HAYES M, KASE CS, WOLF PA. Gender differences in stroke incidence and poststroke disability in the Framingham Heart Study. *Stroke*. 2009; 40:1032-37.
18. ROTHWELL PM, COULL AJ, SILVER LE, FAIRHEAD JF, GILES MF, LOVELOCK CE, ET AL. Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study). *Lancet*. 2005; 366:1773-83.
19. STUART-SHOR EM, WELLENIUS GA, DELLOIACONO DM, MITTLEMAN MA. Gender differences in presenting and prodromal stroke symptoms. *Stroke*. 2009; 40:1121-26.
20. SMITH DB, MURPHY P, SANTOS P, PHILLIPS M, WILDE M. Gender differences in the Colorado Stroke Registry. *Stroke*. 2009; 40:1078-81.

21. GALL SL, DONNAN G, DEWEY HM, MACDONELL R, STURM J, GILLIGAN A, ET AL. Sex differences in presentation, severity, and management of stroke in a populationbased study. *Neurology*. 2010; 74:975–81.
22. TURHAN N, ATALAY A, MUDERRISOGLU H. Predictors of functional outcome in first-ever ischemic stroke: a special interest to ischemic subtypes, comorbidity and age. *NeuroRehabilitation*. 2009; 24:321-6.
23. BUSHNELL CD, LEE J, DUNCAN PW, NEWBY LK, GOLDSTEIN LB. Impact of comorbidities on ischemic stroke outcomes in women. *Stroke*. 2008; 39:2138-40.
24. SOLBERG OG, DAHL M, MOWINCKEL P, STAVEM K. Derivation and validation of a simple risk score for predicting 1-year mortality in stroke. *J Neurol*. 2007; 254:1376-83.
25. FISCHER U, ARNOLD M, NEDELTCHEV K, SCHOENENBERGER RA, KAPPELER L, HÖLLINGER P, ET AL. Impact of comorbidity on ischemic stroke outcome. *Acta Neurol Scand*. 2006; 113:108-13.
26. GOLDSTEIN LB, SAMSA GP, MATCHAR DB, HORNER RD. Charlson Index comorbidity adjustment for ischemic stroke outcome studies. *Stroke*. 2004; 35:1941-45.
27. BARRETT KM, BROTT TG, BROWN RD JR, FRANKEL MR, WORRALL BB, SILLIMAN SL, ET AL. Sex differences in stroke severity, symptoms, and deficits after first-ever ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2007; 16:34–39.
28. KAPRAL MK, FANG J, HILL MD, SILVER F, RICHARDS J, JAIGOBIN C, ET AL. Sex differences in stroke care and outcomes: results from the Registry of the Canadian Stroke Network. *Stroke*. 2005; 36:809–14.
29. SILVA FA, ZARRUK JG, SILVA SY, BERNAL O, RUEDA-CLAUSEN F, PRADILLA G, ET AL. Estudio de correlación entre marcadores de inflamación y grosor íntima media carotídeo, en pacientes con ataque cerebrovascular isquémico. *ACTA NEUROL (Colombia)* 2006; 22:3-11.
30. BAUTISTA LE, VERA LM, ARENAS IA, GAMARRA G. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, and TNF-alfa) and essential hypertension. *J Hum Hyperten*. 2005; 19:149-54.
31. BAUTISTA LE, LOPEZ-JARAMILLO P, VERA LM, CASAS JP, OTERO AP, GUARACAO AI. Is C-reactive protein an independent risk factor for essential hypertension?. *J Hyperten*. 2001; 19:857-61.
32. RITZEL RM, CAPOZZI LA, MCCULLOUGH LD. Sex, stroke, and inflammation: The potential for estrogen-mediated immunoprotection in stroke. *Horm Behav*. 2012. [In press].
33. STRAUB RH. The complex role of estrogens in inflammation. *Endocr Rev*. 2007; 28: 521–74.
34. SUZUKI S, BROWN CM, WISE PM. Neuroprotective effects of estrogens following ischemic stroke. *Front Neuroendocrinol*. 2009; 30:201–11.
35. WEN Y, YANG S, LIU R, PEREZ E, YI KD, KOULEN P, ET AL. Estrogen attenuates nuclear factor-kappa B activation induced by transient cerebral ischemia. *Brain Res*. 2004; 1008:147–54.
36. KOERNER IP, ZHANG W, CHENG J, PARKER S, HURN PD, ALKAYED NJ. Soluble epoxide hydrolase: regulation by estrogen and role in the inflammatory response to cerebral ischemia. *Front Biosci*. 2008; 13: 2833–41.
37. OSPINA JA, BREVIG HN, KRAUSE DN, DUCKLES SP. Estrogen suppresses IL-1beta-mediated induction of COX-2 pathway in rat cerebral blood vessels. *Am. J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004; 286:2010–19.
38. GRODSTEIN F, MANSON JE, COLDITZ GA, WILLETT WC, SPEIZER FE, STAMPFER MJ. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med*. 2000; 133:933–41.
39. GRODSTEIN F, MANSON JE, STAMPFER MJ. Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in the Nurse's Health Study. A prospective, observational study. *Ann Intern Med*. 2001; 135:1–8.
40. MATTHEWS KA, KULLER LH, SUTTON-TYRRELL K, CHANG Y-F. Changes in cardiovascular risk factors during the perimenopause and postmenopause and carotid artery atherosclerosis in healthy women. *Stroke*. 2001; 32:1104–11.
41. LI H, PIN S, ZENG Z, WANG MM, ANDREASSON KA, MCCULLOUGH LD. Sex differences in cell death. *Ann Neurol*. 2005; 58:317–21.
42. HEYER A, HASSELBLATT M, VON AHSEN N, HAFNER H, SIREN AL, EHRENREICH H. In vitro gender differences in neuronal survival on hypoxia and in 17β-estradiol-mediated neuroprotection. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2005; 25:427–30.
43. LIU M, HURN PD, ROSELLI CE, ALKAYED NJ. Role of p450 aromatase in sex-specific astrocytic cell death. *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 2007; 27:135–41.
44. DU L, BAYIR H, LAI Y, ZHANG X, KOCHANEK PM, WATKINS SC, ET AL. Innate gender-based proclivity in response to cytotoxicity and programmed cell death pathway. *J Biol Chem*. 2004; 279:38563–70.