

# GUÍA NEUROLÓGICA 8

## ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

### CAPÍTULO 4

---

## ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN SECUNDARIA EN ATAQUE CEREBROVASCULAR (ACV)

#### **OLGA LUCÍA PEDRAZA**

NEURÓLOGA CLÍNICA. PROFESORA ASOCIADA  
FACULTAD DE MEDICINA. HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN IGNACIO.  
PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA. BOGOTÁ, COLOMBIA

#### **RICARDO DÍAZ**

NEURÓLOGO, PROFESOR ASOCIADO  
FACULTAD DE MEDICINA, UNIVERSIDAD DE CALDAS,  
MANIZALES, COLOMBIA

#### **ERICK SÁNCHEZ P.**

NEURÓLOGO CLÍNICO. PROFESOR TITULAR  
FACULTAD DE MEDICINA. HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN IGNACIO.  
PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA. BOGOTÁ, COLOMBIA

#### **ANGELA MARÍA IRAGORRI**

RESIDENTE DE NEUROLOGÍA CUARTO AÑO  
FACULTAD DE MEDICINA. HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN IGNACIO.  
PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA. BOGOTÁ, COLOMBIA

#### **CORRESPONDENCIA**

e-mail: [opedraza@javeriana.edu.co](mailto:opedraza@javeriana.edu.co)

---



## INTRODUCCIÓN

El ACV es la tercera causa de muerte en USA así como la principal causa de discapacidad (1). En Colombia es la tercera causa de muerte después de la violencia y de las enfermedades cardíacas y es una de las principales causas de discapacidad y de pérdida de años de vida saludables, incluyendo particularmente a las mujeres entre los 15 y 44 años (2). En Colombia se ha informado una tasa de ACV de 300/100.000, estas cifras se inscriben dentro del rango descrito a escala mundial de 500-600/100.000 (3).

La identificación y tratamiento de los factores de riesgo modificables pueden reducir la posibilidad de un primer ACV o de un ACV recurrente, prevenir la morbilidad y la mortalidad a largo plazo después de un ACV o de un AIT (4,5).

## FACTORES DE RIESGO

A través de diferentes estudios se han identificado factores de riesgo para ACV con debida evidencia: la hipertensión arterial (HTA), la hiperlipidemia, la diabetes mellitus (DM), el tabaquismo, la enfermedad carotídea, la fibrilación auricular (FA), y la anemia de células falciformes. Menos establecida es la evidencia para la obesidad, el sedentarismo, la intolerancia a la glucosa, la desnutrición, el alcoholismo, la hiperhomocistinemia, el abuso de drogas, la hipercoagulabilidad, la terapia hormonal de reemplazo, el uso de anticonceptivos orales, los procesos inflamatorios (medición de proteína C reactiva) y la apnea de sueño (6-21).

Hasta 30 por ciento de los pacientes que han tenido un ACV pueden repetirlo en los siguientes cinco años y 18 por ciento de estos pueden ser fatales (22).

Un 5 por ciento de los pacientes que han sufrido un ACV, pueden presentar un infarto de miocardio en el año siguiente al ACV y más de 3 por ciento cada año durante los primeros 10 años. Por lo tanto la enfermedad coronaria puede coexistir en los pacientes que han sufrido un ACV isquémico (23). La prevención secundaria en ACV isquémico incluye la prevención de un ACV recurrente y de otras complicaciones (6-23).

Se ha descrito una alta incidencia de depresión post ACV en pacientes con infartos izquierdos anteriores, en mujeres, en pacientes con historia previa de enfermedad afectiva, en pacientes jóvenes, cuando existen deterioro de la funcionalidad o falta de soporte social y eventos negativos en la vida (24).

## IDENTIFICACIÓN DEL PROBLEMA, EDUCACIÓN PARA LA PREVENCIÓN Y POTENCIALES SOLUCIONES

La identificación y modificación de los factores de riesgo para ACV, reducen la aparición de ACVs y previenen la morbi-mortalidad después de un primer ACV o de un AIT (25,26).

Sin embargo existe una falla en la evaluación sistemática de los factores de riesgo y las estrategias de prevención primaria y secundaria están subutilizadas.

Una proporción sustancial de factores de riesgo son tratados inadecuadamente.

Se ha visto que los pacientes con enfermedad vascular tienden a tener un mejor manejo de los factores de riesgo, que los pacientes asintomáticos (72% vs. 46%). Existen estudios que

demuestran que a pesar de tratarse la HTA, solo entre 27 y 44 por ciento de pacientes alcanzan las metas recomendadas en las guías de manejo (24,25).

### EDUCAR AL PACIENTE

Los factores que abren la brecha entre lo que demuestra la evidencia y lo que se hace en el manejo efectivo del factor de riesgo incluyen: una falta de conocimiento de los factores de riesgo para ACV y de los síntomas del ACV por parte del paciente.

Se ha demostrado que solo un 57 por ciento de la población general conoce los síntomas de un ACV.

El paciente, como lo sugiere la ley 100, debe ser responsable de su salud procurando obtener la información y la educación que le permitan cumplir con este propósito y que a su vez le permita proteger la salud de su familia y de la comunidad (26-29).

### EDUCAR AL PERSONAL DE SALUD

Se conoce, que algunos miembros del personal de salud, como enfermeras, médicos generales y especialistas del área clínica, incluyendo neurólogos que tratan pacientes con ACV desconocen, con relativa frecuencia, los factores de riesgo y muchas veces creen que no es su responsabilidad la educación del paciente sobre este tema.

Es un deber de las facultades de salud y de los hospitales universitarios, hacer conscientes a los estudiantes de pregrado y posgrado, del papel que ellos deben desempeñar ejemplarizando y educando en este tema (25).

### EDUCAR A LA COMUNIDAD

Desde los sistemas de educación y salud se deben desarrollar programas para la comunidad en todos los grupos de edad, encaminados a generar en las personas hábitos y estilos sanos de vida, que incluyan balance entre la dieta, el ejercicio y la actividad física. Se deben desarrollar programas individualizados que se orienten a mejorar el conocimiento de los factores de riesgo y su prevención (27-29).

### PROGRAMA EN EL SISTEMA DE SALUD

El sistema de salud debe trabajar ampliamente en el cumplimiento de los objetivos de promoción y prevención en salud, dando prioridad a la educación sobre las patologías de alta prevalencia, incidencia y mortalidad como son la enfermedad coronaria y la enfermedad cerebrovascular (29).

### HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La hipertensión arterial es un factor de riesgo para ACV isquémico y hemorrágico (hemorragia intraparenquimatosa y subaracnoidea), y favorece el desarrollo de aterosclerosis, lipohialinosis asociada a enfermedad cerebrovascular de pequeño vaso, y falla cardíaca (30).

Tiene un modelo de herencia compleja y los mecanismos genéticos involucrados incluyen: herencia poligénica, heterogenicidad genética, interacción entre genes, interacción genes-factores ambientales y expresión de los genes tiempo-dependientes (31).

Tradicionalmente se acepta que 90 - 95 por ciento de los pacientes hipertensos presentan una forma de hipertensión arterial en la cual no es posible identificar una causa orgánica que explique la elevación de la presión. Sin embargo, se han descrito varios mecanismos que contribuyen a la variación de las cifras de tensión arterial en un individuo (32).

Varios estudios sugieren un imbalance entre el sistema renina-angiotensina y la vía de producción de óxido nítrico en la patogénesis de la hipertensión arterial, pues el desarrollo de la enfermedad involucra tres factores principales: alteración del tono vascular, anormalidad en la regulación del volumen y la sal y remodelación vascular.

Otra hipótesis propuesta supone la existencia de un defecto en la membrana celular, con mayor predilección por las células del músculo liso, que produce alteraciones en los mecanismos de transporte de sodio. Esto llevaría a acumulación excesiva de calcio en el interior de la célula muscular, lo que le confiere una mayor capacidad de respuesta ante el estímulo vasopresor.

Otras hormonas que podrían participar en la fisiopatología de la hipertensión arterial son (31,32): el péptido natriurético auricular que liberado en las células cardíacas, como respuesta a la distensión auricular por aumento de volumen intravascular; produce vasodilatación y natriuresis, e inhibe la liberación de renina y endotelina, la secreción de aldosterona y la proliferación celular. La bradicinina que activa la síntesis de prostaciclina y estimula la liberación de óxido nítrico y la adrenomedulina, una hormona secretada por la médula suprarrenal que reduce la presión arterial por vasodilatación y excreción de sodio y agua.

Se ha descrito que por cada 20 mm Hg de incremento en la presión arterial sistólica, o 10 mm Hg en la presión arterial diastólica, el riesgo cardiovascular se duplica en pacientes de 40 a 70 años de edad (30, 33).

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Actualmente existe evidencia científica suficiente a partir de estudios aleatorios y controlados que demuestra como la reducción en las cifras de presión arterial, utilizando medidas farmacológicas disminuye la incidencia de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares, fatales y no fatales.

Desde el primer Estudio Cooperativo, publicado en 1967, el uso de diuréticos ha sido la base de la terapia antihipertensiva en la mayoría de los estudios controlados con placebo, en los que los eventos, incluyendo ataque cerebrovascular, enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca se redujeron con la disminución de las cifras de presión arterial.

Sin embargo, datos de excelentes estudios clínicos demuestran descenso de la presión arterial con otros fármacos, incluyendo inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas de receptores de angiotensina II (ARA II),  $\beta$ -bloqueadores y calcioantagonistas, que también reducen las complicaciones de la hipertensión (33,34).

El estudio HOPE (*The Heart Outcomes Prevention Evaluation*), que no estuvo restringido a hipertensos, pero incluyó un subgrupo considerable de ellos, mostró reducción en la incidencia de eventos cardiovasculares con el IECA (ramipril) comparado con placebo.

Desde 1998, se han completado algunos estudios amplios comparando nuevas clases de medicamentos, incluyendo calcioantagonistas, IECA y ARA II, con los antiguos diuréticos y  $\beta$ -bloqueadores (33,35).

En el estudio PROGRESS (*Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study*), se incluyeron 6000 pacientes con diagnóstico de ACV o AIT reciente que fueron distribuidos, de manera aleatoria, en tres grupos de tratamiento: perindopril, con o sin indapamina, y placebo. La terapia combinada perindopril-indapamina, produce una reducción significativa del riesgo de ACV recurrente en un período de cuatro años, independientemente de la presión arterial inicial (33,36).

La mayoría de estos estudios muestran que ninguna de estas clases es superior ni inferior a las otras. Una excepción fue el estudio LIFE (*Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension*), en el cual los ataques cerebrovasculares fueron menores en 13 por ciento en el grupo que recibió losartan, comparado con quienes fueron tratados con atenolol (33,37) (Tabla I).

En el estudio SHEP (*Systolic Hipertensión in the Elderly Program*), la reducción en las cifras de tensión arterial se asoció a una reducción de 36 por ciento del riesgo relativo de ACV (30 eventos por 1000 a 50 años) y 25 por ciento del riesgo relativo de infarto de miocardio y muerte por enfermedad coronaria. Cuando se consideraron los subtipos de ACV por separado, el riesgo de ACV hemorrágico se redujo en 44 por ciento y el de ACV isquémico en 47 por ciento, cuando se alcanzó la meta de cifras de tensión arterial sistólica menor de 160 mm Hg (33,8).

**Tabla I. Estudio Clínicos sobre tratamiento de HTA y riesgo vascular.**

	<b>Hope</b>	<b>Progress</b>	<b>Life</b>
Población de pacientes	Pacientes con riesgo vascular alto	Pacientes con primer ACV o AIT	Pacientes con HTA esencial e hipertrofia ventricular izquierda
Número de pacientes	9297	6105	9193
Diseño del estudio	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Aleatorizado, doble ciego, su grupo placebo
Tratamiento	Ramipril vs placebo	Perindopril (con o sin indapamina) vs placebo	Losartan vs atenolol
Seguimiento	5 años	4 años	4.8 años
Medida de desenlace principal	Infarto de miocardio, ACV o muerte	ACV	Infarto de miocardio, ACV o muerte
Resultados para la medida de desenlace principal	Ramipril 651; placebo 826; RRR 22%	Tratamiento 307; placebo 420; RRR 28%	Losartan 232 508; atenolol 588; RRR 13%
Reducción de cifras de tensión arterial	3/2 mm Hg	9/4 mm Hg	TAS: Losartán 30.2 mm Hg; atenolol 29.1 mm Hg.
			TAD: losartán 16.6 mm Hg, atenolol 16.8 mm Hg

## RECOMENDACIONES (33)

La meta del tratamiento, según las guías del VII comité conjunto para el manejo de hipertensión arterial, es lograr cifras de tensión arterial menores de 140/90 mm Hg en la mayoría de los pacientes, y menores de 130/80 en pacientes con diabetes mellitus o enfermedad renal crónica.

Los diuréticos tiazídicos pueden utilizarse como medicamentos de primera línea en la mayoría de pacientes, de manera aislada o en combinación con otros medicamentos

Cuando las cifras tensionales están 20/10 mm Hg por encima de los niveles propuestos como objetivo del tratamiento, debe iniciarse un segundo medicamento.

## DISLIPIDEMIA

Está comprobado que uno de los primeros pasos en la génesis de la enfermedad aterosclerótica es la disfunción endotelial y es cada vez más claro que los niveles de colesterol influyen de manera definitiva para que se de este fenómeno (38).

Puede afirmarse que la aterosclerosis es un proceso inflamatorio crónico en el cual intervienen lipoproteínas de baja densidad (LDL, siglas del inglés *Low Density Lipoproteins*), macrófagos y células endoteliales. Moléculas circulantes de LDL penetran en la subíntima, donde sufren procesos de oxidación, convirtiéndose en agentes generadores de disfunción endotelial.

Dicho fenómeno se traduce en menor síntesis de sustancias vasodilatadoras (óxido nítrico) y aumento de compuestos vasoconstrictores (endotelina I). De igual manera, aumenta la expresión de moléculas de adhesión intercelular y quimocinas, que atraen monocitos.

El resultado final es la migración de macrófagos hacia la subíntima, los cuales oxidan moléculas LDL y fagocitan lípidos extracelulares. Este mecanismo crea un círculo vicioso que se perpetúa por años, y culmina con la formación de placas ateromatosas. La hipercolesterolemia, además de aumentar la concentración de LDL y favorecer la aterosclerosis, también disminuye la producción de óxido nítrico. Estos procesos actúan de manera sinérgica para reducir el lumen de las arterias, produciendo un amplio espectro de enfermedades cardiovasculares.

Con base en diversos estudios epidemiológicos, el tercer reporte del panel de expertos en detección, evaluación y manejo de hipercolesterolemia en adultos, ATP III (*Adult Treatment Panel*) se estableció el nivel "normal" de colesterol total, como cualquier valor por debajo de 200 mg/dl y el de colesterol LDL como concentraciones menores a 100 mg/dl (Tabla 2) (39).

## TRATAMIENTO

**Manejo nutricional de las hiperlipidemias.** Las hiperlipidemias que mejor responden a dieta son las que se caracterizan por hipertrigliceridemia (casi siempre asociadas con HDL bajas), en especial cuando el paciente es obeso. La actividad física regular, por su parte, aumenta la concentración plasmática de colesterol HDL.

No se puede esperar mucho del régimen dietético en cuanto a reducción de la cifra de colesterol LDL, excepto en dietas en extremo estrictas, en las cuales la restricción de alimentos de origen animal es casi completa y con las que se ha reportado una caída de la concentración de colesterol LDL entre 15 - 20 por ciento (39).

**Tabla 2. Cifras recomendadas de colesterol.**

<b>Colesterol total</b> <200 200-239 ≥240	Deseable Marginalmente alto Alto
<b>LDLs</b> <100 100-129 130-159 160-189 ≥190	Optimo Casi óptimo Marginalmente alto Alto Muy alto
<b>HDLs</b> <40 ≥60	Bajas Altas

**Los ácidos grasos omega 3.** Los investigadores estiman que los efectos sobre las concentraciones de lípidos sanguíneos logradas con el suplemento de este tipo de ácidos grasos provenientes de aceite de pescado produce una disminución de 27 por ciento en el riesgo de enfermedad cardiovascular. Reconocen no obstante, la necesidad de validar estos hallazgos con estudios clínicos a largo plazo en los que se verifique que la reducción de los factores de riesgo se traduce en efecto en una disminución de los eventos cardiovasculares en dicho grupo de la población (40).

**La dieta del mediterráneo.** El estilo de vida de la región incluye el consumo de elevadas

cantidades de pescado, aceite de oliva, vegetales, frutas y cereales, junto con una baja utilización de lácteos y carnes rojas y un consumo moderado de vinos rojos. Esta dieta proporciona grandes cantidades de fibra, vitaminas del complejo B y antioxidantes naturales. Con ello, es posible disminuir los niveles de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad y se inhiben los mecanismos inflamatorios y oxidantes responsables de la aterosclerosis.

En el Estudio de Corazón y Dieta de Lyon, los científicos comprobaron que dicha dieta reducía hasta 70 por ciento la recurrencia de complicaciones cardiovasculares como muerte súbita, enfermedad cerebrovascular, infarto agudo de miocardio, embolismo pulmonar y falla cardíaca severa (41).

**Tratamiento de la hipercolesterolemia LDL.** Las estatinas han conseguido la revolución farmacológica de la prevención secundaria. Estudios clínicos como el PLAC I (*Pravastatin Limitation of Atherosclerosis in the Coronary Arteries*) (42), el REGRESS (*Regression Growth Evaluation Statin Study Group*) (43) y el CARE (*Cholesterol and Recurrent Events Trial*) (44), han demostrado con suficiencia la capacidad que tienen estos medicamentos para disminuir la incidencia de nuevos eventos coronarios agudos y para causar la regresión de la placa aterosclerótica, incluso en pacientes con cifras normales de colesterol.

En general, el efecto del uso de estatinas es principalmente sobre el colesterol LDL, cuya concentración cae entre 20-60 por ciento. Un impacto mucho menor ocurre sobre la concentración de HDL (aumenta entre 6-12 por ciento) y triglicéridos (disminuyen entre 10-30 por ciento) (39).

Para los pacientes cuya hipercolesterolemia no mejora en la magnitud esperada sólo con dieta y estatinas, una alternativa válida es la adición de 4-16 gramos diarios de colestiramina (resina que aumenta la excreción biliar de colesterol al secuestrar los ácidos biliares), o bien la dosis equivalente de colestipol (5 a 20 mg). Sin embargo, hay que anotar que las mencionadas resinas incrementan también la síntesis hepática de VLDL (elevando por lo mismo la concentración de triglicéridos séricos) (39, 45-47). La terapia de combinación estatina-resina tiene un efecto aditivo sobre reducción de la incidencia de enfermedad coronaria.

La ezetimiba producto recientemente introducido, es una molécula capaz de bloquear la absorción de colesterol. Actúa en la membrana del enterocito, y supone una opción terapéutica de gran valor, complementaria de las estatinas (48).

**Hipertrigliceridemia.** La piedra angular del manejo de la hipertrigliceridemia, de manera independiente de su origen y si se relaciona o no con hipercolesterolemia, es el régimen dietético, de preferencia asociado a ejercicio. Sin embargo, con frecuencia es necesaria la adición de un fármaco con acción sobre los triglicéridos séricos, como es el caso de los fibratos o del ácido nicotínico (39).

Otra alternativa es el uso del ácido nicotínico (en dosis de 250 a 3000 mg/día), el cual inhibe la movilización de ácidos grasos libres desde los tejidos periféricos y de manera secundaria, la síntesis de VLDL (39).

**HDL bajo en forma aislada.** Se ha descrito que el valor bajo de HDL-C, incluso como hallazgo único (ILHDL-C, por la sigla del inglés *Isolated Low High Density Lipoprotein Cholesterol*), en valores inferiores a 35 mg/dL, es un indicador de alto riesgo de aterosclerosis.

El Programa Nacional de Educación en Colesterol (NCEP, *National Cholesterol Education Program*), de los Institutos Nacionales de la Salud de los Estados Unidos, recomienda iniciar tratamiento farmacológico con estatinas en pacientes con HDL bajo.

En el estudio VAHIT (*Veterans Affairs Cooperative Studies Program High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial*), se demostró en el grupo tratado con gemfibrozil, niveles 6 por ciento mayores de colesterol HDL, en comparación con los sujetos asignados al placebo ( $p < 0,001$ ); además, en aquel primer grupo los valores de colesterol total y triglicéridos estuvieron entre 4 - 31 por ciento más bajos ( $p < 0,001$ ).

Por otra parte, el gemfibrozil disminuyó en 22 por ciento la tasa de muerte por enfermedad coronaria y de infarto del miocardio no fatal ( $p = 0,006$ ), efecto que se observó dos años después del inicio de la terapia. El medicamento también redujo en 24 por ciento el riesgo relativo combinados de muerte por enfermedad coronaria, infarto del miocardio no fatal y evento cerebrovascular evidente ( $p < 0,001$ ), y aminó entre 59 - 65 por ciento, respectivamente, las tasas de ataque isquémico transitorio y revascularización coronaria ( $p < 0,001$ ) (49).

Según las guías del NCEP los fibratos están indicados cuando el uso de una estatina no haya corregido la deficiencia de HDL, aunque pueden ser efectivos como terapia única.

### RECOMENDACIONES DEL TERCER REPORTE DEL PANEL DE EXPERTOS EN DETECCIÓN, EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO DE HIPERCOLESTEROLEMIA EN ADULTOS, ATP III (ADULT TREATMENT PANEL) (39)

En todos los adultos de más de 20 años de edad, se debe obtener un perfil lipídico en ayunas (colesterol total, colesterol asociado a LDL, colesterol asociado a HDL y triglicéridos) cada 5 años. Si no se pueden obtener estos datos en ayunas, sólo son válidos los valores de colesterol total y HDL. En este caso, si el colesterol total es mayor o igual a 200 mg/dl o HDL menor de 40 mg/dl, se requiere un perfil lipídico completo para poder establecer un tratamiento a partir de LDL.

Quienes presentan mayor riesgo son los sujetos con enfermedad coronaria establecida u otra condición del mismo riesgo, es decir pacientes con más de 20 por ciento de probabilidades de padecer un evento coronario en los 10 años siguientes. Entre las condiciones de riesgo equivalente a la enfermedad coronaria se incluyen: otras formas clínicas de enfermedad arteriosclerótica (enfermedad arterial periférica, aneurisma de aorta abdominal y enfermedad carotídea sintomática). Diabetes y múltiples factores de riesgo que confieren un riesgo de evento coronario mayor al 20 por ciento en los próximos 10 años.

La diabetes es considerada como equivalente a enfermedad coronaria para efectos de riesgo porque está asociada a factores múltiples de riesgo. Más aún, como los diabéticos que experimentan un infarto de miocardio muestran una mayor mortalidad por esta causa inmediatamente después o a largo plazo, son candidatos preferentes a un tratamiento intensivo.

Las personas con enfermedad coronaria o equivalente son quienes deben alcanzar niveles de LDL más bajos (menores de 100 mg/dl).

La segunda categoría de riesgo está constituida por personas con múltiples factores de riesgo, en los que la probabilidad de un evento coronario en los 10 años siguientes es de 20 por ciento. El riesgo se estima a partir de los índices de riesgo de Framingham. Para estas personas, el objetivo es conseguir niveles de LDL menores de 130 mg/dl.

La tercera categoría son personas con al menos un factor de riesgo, quienes tienen 10 por ciento de probabilidades de experimentar algún evento coronario en los 10 años siguientes. Los niveles de LDL a conseguir en esta categoría son menores de 160 mg/dl.

## TABAQUISMO

El uso de tabaco es uno de los factores modificables de riesgo más simples que puede contribuir para que de manera prematura la morbilidad y mortalidad cambien; generando cerca de 430 mil muertes anuales en los Estados Unidos (16,50).

En Colombia no existen estadísticas que relacionen el ACV y el consumo de cigarrillo.

Además de ser un factor de riesgo para ACV, puede llevar al desarrollo de aneurismas y hemorragia subaracnoidea.

Se sabe que fumar contribuye de una manera directa en la alteración vascular generando arteriosclerosis secundaria, alterando el sistema de coagulación, incrementando el fibrinógeno, aumentando la agregación plaquetaria, disminuyendo el nivel del colesterol HDL y aumentando el hematocrito.

Fumar aumenta 2 a 4 veces el riesgo de desarrollar un ACV y aumenta cinco veces el riesgo de enfermedad arterial carotídea (6).

Los no fumadores aumentan 1.8 veces su riesgo de desarrollar ACV al exponerse al humo de los fumadores (50).

Los estudios observacionales han demostrado que el riesgo de desarrollar ACV se reduce en 60 por ciento al dejar de fumar. Luego de cinco años de la suspensión del cigarrillo, el riesgo de ACV vuelve a ser igual que en un sujeto no fumador (11,12).

## DIABETES

La diabetes mellitus aumenta el riesgo de aterosclerosis y la posibilidad de desarrollar factores de riesgo aterogénicos, como la hipertensión arterial severa, la hiperlipidemia y la obesidad.

Estudios de casos y controles y algunos estudios prospectivos, han demostrado que el riesgo de desarrollar ACV aumenta de 2 a 6 veces en pacientes con diabetes (51,52).

Los pacientes que sufren intolerancia a la glucosa (cifras entre 110 y 125mg/dl) tienen aumentado dos veces el riesgo para desarrollar ACV. Los pacientes con diabetes que han sufrido un primer ACV triplican su mortalidad (6). Los niveles de presión sanguínea deben manejarse cuidadosamente en pacientes con diabetes e hipertensión asociada. Cerca de un 40-60 por ciento de personas con diabetes tipo 2, tienen hipertensión; los estudios SHEP y HOPE mostraron disminución del riesgo de ACV cuando se lograba un buen control de la HTA.

Si se logra controlar la glucosa a un nivel, las complicaciones microvasculares como la neuropatía, la nefropatía y la retinopatía se reducen (6,8,10).

## ENFERMEDAD CAROTÍDEA

Las lesiones ateroscleróticas producen adelgazamientos asimétricos en la capa más profunda de las arterias, la íntima. Estas lesiones están compuestas por células, elementos de tejido conectivo y lípidos. Las células inflamatorias constituyen una parte importante de las placas de ateroma (53).

Las placas de ateroma son precedidas por líneas grasas, una acumulación de células cargadas de lípidos, debajo del endotelio. La mayor parte de las células componentes de la línea grasa son macrófagos y células T. En el centro de la placa de ateroma, las células espumosas y los lípidos extracelulares forman la región principal, rodeada por células de músculo liso y una matriz rica en colágeno. Las células T, los macrófagos, los mastocitos, infiltran la lesión y abundan particularmente en los sitios de crecimiento de la placa (53).

Se han descrito dos causas principales de trombosis arterial: ruptura de la placa y erosión endotelial. La ruptura de la placa hace que quede expuesto a la sangre material trombótico del centro de la placa (fosfolípidos, factor tisular, y moléculas de adhesión plaquetaria) y ocurre, por lo general, en sitios donde la capa fibrosa es delgada e irregular. En estos sitios hay abundantes células del sistema inmune, que liberan moléculas inflamatorias y enzimas proteolíticas, que pueden adelgazar la cápsula y activar las células del centro de la placa, transformando una placa estable en vulnerable e inestable (53).

La enfermedad carotídea asintomática duplica el riesgo de ACV. Estudios de cohorte han establecido un riesgo anual de ACV de 1.3 por ciento en individuos con estenosis del 75 por ciento y un riesgo de 3.3 por ciento con estenosis mayor del 75 por ciento (*European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group* 1995). En este último grupo el riesgo anual para un infarto cerebral ipsilateral es 2.5 por ciento y el riesgo combinado para infartos cerebrales e isquemia transitoria aguda y ataque isquémico transitorio es de 10.5 por ciento. Que ocurra o no un ACV es reflejo de una serie de variables que incluyen la severidad y rapidez de progresión de la estenosis, el flujo cerebral colateral, las características de la placa ateromatosa y la combinación de estos factores (54).

## TRATAMIENTO

Endarterectomía. Dos grandes estudios prospectivos aleatorizados y multicéntricos definieron la eficacia de la endarterectomía carotídea en la disminución del riesgo de infarto cerebral ipsilateral. El *North American Symptomatic Endarterectomy Trial* (NASCET) (55), con un total de 2885 pacientes y el *European Carotid Surgery Trial* (ECST) (56), con 3024 pacientes. Se consideraron sintomáticos, los pacientes que habían presentado un AIT, una isquemia retiniana transitoria, o un infarto no invalidante en los 180 días previos a la aleatorización. La estenosis carotídea se objetivó mediante angiografía convencional, pero las mediciones se realizaron de manera distinta en cada estudio. En el NASCET se comparó el diámetro de la estenosis con el diámetro de la arteria carótida interna distal a la lesión. En el ECST se comparó con el diámetro teórico normal a nivel de la lesión. Así una estenosis del 60 por ciento para el NASCET corresponde a un 80 por ciento para el ECST.

El tratamiento médico fue aspirina 1300 mg por día en el NASCET y dosis variables en el ECST, junto con el control estricto de los otros factores de riesgo. A los pacientes del grupo quirúrgico se les administró el mismo tratamiento. Además los centros enrolados debían tener una tasa de morbimortalidad inferior al 6 por ciento.

Los resultados de ambos estudios mostraron una reducción significativa del riesgo de infarto ipsilateral para estenosis mayores a 70 por ciento (utilizando el criterio de medición del NASCET); una leve reducción de riesgo para estenosis entre 50 y 69 por ciento y ningún beneficio en estenosis menores a 50 por ciento. En el primer reporte del ECST, el máximo beneficio era para los pacientes con estenosis mayor al 80 por ciento.

Los autores reanalizaron los datos, utilizando los criterios de medición de la estenosis del NASCET, y obtuvieron resultados similares. La mortalidad promedio e incidencia de infarto cerebral asociadas al procedimiento fue de 7 por ciento en el ECST y de 6.7 por ciento en el NASCET, siendo mayor a un menor grado de estenosis, llegando a un 9 por ciento para pacientes con estenosis moderada en el ECST (Tabla 3). Sin embargo, el beneficio a largo plazo supera el riesgo quirúrgico en ambos estudios. Llamó la atención en el NASCET que en los pacientes con estenosis moderada (50-69%), las mujeres tenían menor beneficio con la cirugía que los hombres. En este grupo, la reducción de riesgo absoluto fue de 8 por ciento para los hombres y de 1 por ciento para las mujeres. Esto da un número de pacientes necesarios a tratar (NNT) de 6 y 67 respectivamente.

**Tabla 3. Estudios sobre endarterectomía carotídea.**

Estudio	Disminución absoluta de riesgo		
	Estenosis < 50%	Estenosis 50-69%	Estenosis > 70%
NASCET	3,8% P = 0,16	6,5% P = 0,045 NNT= 12	17% P<0,001 NNT = 6
ECST	- 0,7% (30-49% estenosis) P = 0,3	2,9% P = 0,43	18,7% P < 0,0001

El estudio NASCET encontró en 659 pacientes con antecedente de ACV hemisférico o isquemia retiniana transitoria, que la endarterectomía carotídea benefició a los pacientes con estenosis entre 70 - 99 por ciento, ya que el riesgo de ACV en los tratados médicamente fue 26 por ciento y en los tratados mediante endarterectomía 9 por ciento (RR  $17 \pm 3,5\%$   $p < 0,001$ ). Para un ACV fatal o mayor, el riesgo estimado correspondiente fue 13,1 y 2,5 por ciento, con RR  $10,6 \pm 2,6$  por ciento ( $p < 0,001$ ).

NASCET mostró, además, un riesgo anual de ACV de 3,2 por ciento en pacientes con estenosis carotídeas sintomáticas de 60 - 99 por ciento. En pacientes con estenosis de 60-74 por ciento, el riesgo promedio anual fue 3.0, 3.7 por ciento en estenosis de 75 - 94 por ciento, 2.9 por ciento en estenosis de 95 - 99 por ciento, y 1,9 por ciento en oclusión completa.

**Pacientes asintomáticos.** Se estima que alrededor de 0,5 por ciento de las personas menores de 60 años tienen algún grado de estenosis carotídea, llegando hasta el 10 por ciento en mayores de 80 años. Si bien este grupo tiene mayor riesgo de infarto cerebral que la población general, este riesgo es mucho menor que en los pacientes que han presentado un infarto previo. Se estima que el riesgo de infarto cerebral en pacientes asintomáticos, varía entre 1,5-5 por ciento anual, dependiendo del grado de estenosis.

Se han publicado cinco estudios aleatorizados que buscan determinar si existe beneficio al realizar una endarterectomía carotídea en pacientes asintomáticos. Los resultados han sido contradictorios, pero el estudio, *Endarterectomy for Asymptomatic Carotid Artery Stenosis* (ACAS) (57), mostró una diferencia significativa a favor del grupo quirúrgico. En este estudio, se enrolaron 1659 pacientes, quienes fueron aleatorizados a tratamiento quirúrgico o médico. El grupo médico recibió aspirina en dosis de 325 mg por día, más control de los otros factores de riesgo. El grupo quirúrgico también recibió aspirina en la misma dosis y control de las otras patologías asociadas. Para ser incluidos en el estudio, todos los pacientes debían tener una estenosis carotídea mayor a 60 por ciento. A los pacientes aleatorizados para cirugía se les realizó una angiografía convencional. Los criterios de medición de la estenosis fueron los mismos que en el NASCET (55). Los pacientes fueron seguidos, en promedio, 2.7 años, ya que el estudio se suspendió debido a la diferencia significativa entre los grupos estudiados. Los resultados fueron extrapolados y analizados como tendencia a cinco años.

El riesgo estimado de infarto cerebral o muerte fue 11 por ciento para los pacientes control y 5,1 por ciento para los pacientes sometidos a cirugía. Esto traduce una disminución de riesgo absoluta de 5,9 por ciento y relativa de 53 por ciento, siendo estadísticamente significativa. Dentro de los resultados de este estudio, también se observó que las mujeres operadas, tenían menor beneficio que los hombres y una morbimortalidad asociada al procedimiento levemente mayor.

El estudio *Veterans Affairs Cooperative Studies* (VAACS), con 444 pacientes, también mostró un beneficio de la endarterectomía carotídea, en rango similar al ACAS, con una reducción de riesgo relativo de 51 por ciento, que se considera estadísticamente significativo (58).

Un metanálisis de los estudios aleatorizados para endarterectomía carotídea en pacientes asintomáticos, con un análisis global de 2440 pacientes, mostró una reducción absoluta de riesgo de aproximadamente un 2 por ciento en tres años, con un OR = 0,62 (0,44-0,86) para cualquier

infarto ipsilateral o muerte (NNT = 50). Otro punto a considerar es el riesgo de infarto o muerte en el período perioperatorio, que fue de 2,4 por ciento para el grupo quirúrgico y de 0,4 por ciento para el médico, con un OR = 4,51 (59).

Estos resultados han dado lugar a controversia en la literatura, acerca de si se justifica operar a los pacientes asintomáticos. El NNT es muy alto, para un procedimiento que tiene morbimortalidad asociada y se considera que 45 por ciento de los infartos cerebrales que presentarán los pacientes asintomáticos, serán de origen cardioembólico o lacunar y por lo tanto no son prevenibles mediante una endarterectomía carotídea.

Se ha descrito relación entre ateromatosis carotídea e infarto lacunar. En un estudio con 330 pacientes, la presencia de infartos lacunares aumentaba la probabilidad de encontrar estenosis carotídea mayor a 50 por ciento en el mismo lado del o los infartos (60). En 73 por ciento de los casos, se reportó enfermedad carotídea sólo del mismo lado del infarto lacunar. Un análisis multivariado en este mismo estudio, mostró que los únicos dos factores predictores de infarto lacunar unilateral eran: estenosis carotídea ipsilateral mayor a 75 por ciento e hipertrofia ventricular izquierda (60). Si bien no hay una relación causa-efecto claramente establecida, y faltan más estudios sobre la etiopatogenia de los infartos lacunares, una posible relación con ateromatosis carotídea podría, en el futuro, apoyar la indicación endarterectomía carotídea en los pacientes asintomáticos.

## RECOMENDACIONES (61)

La endarterectomía debe considerarse en pacientes con estenosis carotídeas severas, incluso asintomáticas, y realizarse por un cirujano (o grupo quirúrgico) con tasas de morbilidad menores de 3 por ciento (Nivel de evidencia I; Grado de recomendación A).

Debe considerarse la endarterectomía en pacientes sintomáticos con estenosis carotídea de 50-69 por ciento (Grado de recomendación B).

Se prefiere manejo médico en pacientes sintomáticos con oclusión arterial menores de 50 por ciento.

Es razonable considerar la endarterectomía carotídea en pacientes con edades entre 40 y 75 años, y estenosis sintomática de 60-99 por ciento, si la expectativa de vida es mayor de cinco años y la morbilidad quirúrgica menor de 3 por ciento (Grado de recomendación A).

**Angioplastia.** El uso de un método, percutáneo, no quirúrgico, que no requiera anestesia general, como la angioplastia, es una alternativa para los pacientes de alto riesgo quirúrgico (62). La primera angioplastia se realizó en 1980 y con el tiempo alcanzó una tasa de éxitos de 94 por ciento, y un promedio de 2-4 por ciento de complicaciones. En una primera época el procedimiento consistía en la inserción de un catéter con un balón insuflable por el operador, capaz de romper la placa ateromatosa en sus puntos de mayor debilidad. Se registraron complicaciones inherentes a la retracción de la pared arterial, disección de la íntima y desprendimiento y embolización de la placa ateromatosa.

La angioplastia con stent tiene una probabilidad de éxito mayor de 95 por ciento, una tasa de morbilidad menor de 5 por ciento, un riesgo de complicarse con ACV grave entre 0-4 por ciento y un índice de re-estenosis a los seis meses menor de 5 por ciento. Los constantes progresos en

el diseño y obtención de nuevos modelos de prótesis autoexpandibles constituyen actualmente un interesante campo en desarrollo. Si bien la endarterectomía convencional ha demostrado de modo convincente su eficacia, es importante tener en cuenta que su ejecución muchas veces requiere de la anestesia general, lo que incrementa el riesgo global en la mayoría de los individuos caracterizados por padecer enfermedades sistémicas. La inserción de las prótesis autoexpandibles puede efectuarse con anestesia local, con lo cual el riesgo de complicaciones postoperatorias resulta mucho menor.

El estudio SAPHIRE (61) demostró que los pacientes de alto riesgo, pueden beneficiarse de angioplastia carotídea con protección, al parecer con mejores resultados que la cirugía Carotídea. En este trabajo se reclutaron 307 pacientes de 29 centros de Estados Unidos. Había pacientes asintomáticos con lesión de la arteria carótida mayor del 80 por ciento por eco de vasos de cuello o sintomáticos con obstrucciones mayor del 50 por ciento y otros criterios de alto riesgo como insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, endarterectomía carotídea previa, enfermedad coronaria severa, terapia de radiación en cuello o cirugía radical.

Los investigadores evaluaron la tasa de muerte, ataque cerebrovascular e infarto agudo de miocardio. En los pacientes tratados con angioplastia la tasa total de eventos fue del 5,8 por ciento en comparación a los tratados con cirugía que fue de un 12,6 por ciento.

El Dr Golledge y colaboradores, realizaron una comparación sistemática de los resultados a 30 días entre series de angioplastia y endarterectomía carotídea. Se incluyeron 13 estudios de angioplastia y 20 de endarterectomía carotídea. El riesgo de ACV mayor o muerte demostró ser el doble en pacientes tratados con angioplastia que en los tratados con endarterectomía carotídea (62, 64).

## RECOMENDACIONES

En la actualidad se recomienda tratar con angioplastia únicamente pacientes sintomáticos, que además tengan alguna(s) de las siguientes características (64):

- Enfermedad coronaria inestable
- Enfermedad sistémica severa: insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad renal crónica.
- Estenosis de acceso quirúrgico difícil o imposible
- Pacientes con oclusión carotídea contralateral y estenosis de alto grado de la única arteria carotídea patente
- Estenosis de alto grado recurrente (después de una endarterectomía carotídea)
- Estenosis debida a radiación.

También debe ser considerada la angioplastia en pacientes nonagenarios, con estenosis carotídea de alto grado, que no tienen comorbilidad severa.

## FIBRILACIÓN AURICULAR

Se ha encontrado que la FA está presente en el 1 por ciento de la población general y hasta en el 10 por ciento de los mayores de 75 años (65). El riesgo de ACV secundario a embolismo

relacionado a la FA es aproximadamente de 3 - 5 por ciento por año (65). En un estudio de prevención primaria en pacientes con FA el riesgo anual de ACV fue de 6.3 por ciento sin tratamiento, de 3.6 por ciento con aspirina y de 2.3 por ciento con warfarina (66). Los factores que incrementan el riesgo de embolismo incluyen edad mayor de 75 años, TA sistólica mayor de 160 mm Hg o historia de HTA, disfunción ventricular izquierda, diabetes y eventos embólicos previos (65).

La anticoagulación con warfarina puede reducir el riesgo relativo de ACV en un 70 a 80 por ciento en los grupos de alto riesgo. La recomendación actual es el uso de anticoagulación en cualquier paciente mayor de 75 años o con factores de riesgo, incluyendo ACV isquémico previo (67-70)

### OTRAS CARDIOPATÍAS

En esta subdivisión se incluyen los pacientes con oclusiones arteriales debidas a émbolos provenientes de corazón o grandes vasos. Las fuentes cardioembólicas se dividen en de alto y mediano riesgo basados en la frecuencia con la cual cada una emboliza (65-70) (Tabla 4).

### ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES

Es una hemoglobinopatía hereditaria, autosómica dominante y se desarrolla en personas que son homocigotos para el gen falciforme (HbSS). En estos pacientes, 70-98 por ciento de la hemoglobina corresponde al tipo S. Las manifestaciones principales de esta enfermedad son hemólisis crónica y crisis vaso-oclusivas agudas y episódicas, por adherencia de las células falciformes al endotelio, que pueden producir ataques cerebrovasculares y son responsables de la morbilidad y mortalidad de la enfermedad.

Las manifestaciones clínicas aumentan en presencia de factores que promueven la polimerización de la desoxihemoglobina S, como hipoxemia, acidosis y deshidratación.

**Tabla 4. Fuentes cardioembólicas de alto y mediano riesgo.**

Alto riesgo embolígeno	Mediano riesgo embolígeno
Válvula protésica mecánica	Anillo de calcificación mitral
Estenosis mitral con fibrilación auricular	Estenosis mitral sin fibrilación
Trombo intraauricular izquierdo	Turbulencia de aurícula izquierda
Síndrome del seno enfermo (braditaquiarritmia)	Aneurisma en aurícula izquierda
Infarto agudo de miocardio reciente	Persistencia del foramen oval
Trombo intraventricular izquierdo	Flutter auricular
Cardiomiopatía dilatada (FE menor de 30%)	Fibrilación auricular no valvular
Mixoma auricular	Válvula Cardíaca Bioprotésica
Endocarditis infecciosa	Endocarditis trombótica no infecciosa
Segmento aquinético del ventrículo izquierdo	Insuficiencia cardíaca congestiva
Ateromatosis inestable del arco aórtico	Segmento hipoquinético del ventrículo izquierdo
	Infarto agudo del miocardio mayor de 4 semanas o menor de 6 meses

El tratamiento dirigido a aliviar los síntomas incluye analgesia en los episodios de dolor de las crisis vasooclusivas y medidas urgentes como hidratación y corrección del pH en infecciones y transfusiones de hematíes en las crisis de secuestro esplénico (71,72).

Como tratamiento preventivo se recomiendan transfusiones programadas a largo plazo y la administración de fármacos que elevan los niveles de HbF. La extensión del régimen transfusional a los pacientes que cursan con niveles bajos de hemoglobina, con el fin de incrementar sus capacidades físicas e intelectuales, se debe sopesar con riesgos inherentes al régimen transfusional como la hemosiderosis y la transmisión de infecciones virales.

En los años 80, una serie de experiencias en primates demostró que determinados citostáticos como la azacitidina y, en particular, la hidroxiaurea eran capaces de activar la expresión del gen de la globina  $\gamma$  y elevar las concentraciones de HbF. Posteriormente, diversos ensayos clínicos han demostrado la efectividad de la hidroxiaurea. Un estudio multicéntrico controlado, realizado en adultos con anemia de células falciformes en 21 centros hospitalarios, demostró que los pacientes que recibían hidroxiaurea presentaban menos crisis vasooclusivas, menos crisis pulmonares y requerían menos transfusiones.

El único tratamiento curativo es el trasplante alogénico de médula ósea de donante familiar histocompatible. Existe acuerdo en que los pacientes que han padecido una complicación grave como accidente cerebrovascular o crisis pulmonares recurrentes o que padecen crisis dolorosas frecuentes son candidatos a trasplante de médula ósea si tienen un hermano HLA-idéntico. Los resultados de las series publicados tanto en Europa como en Estados Unidos muestran que 85 por ciento sobrevive, con curación de la enfermedad. Cerca de 10 por ciento fallece por complicaciones y 5 por ciento presenta un fracaso del trasplante (71,72).

## HIPERHOMOCISTEINEMIA

La homocisteína es un aminoácido sulfurado formado durante el metabolismo de metionina, y sus cifras en plasma pueden verse alteradas por factores hereditarios y adquiridos.

La oxidación del aminoácido genera radicales libres y reducción de la biodisponibilidad de óxido nítrico, lo que ocasiona lesión endotelial (73,74).

La homocisteína y su metabolismo han sido objeto de especial interés a partir de los años 60, cuando se describió que un grupo de pacientes con defectos genéticos cursaba con un aumento de la excreción urinaria de homocisteína (dímero de homocisteína), por lo que se le denominó homocisteinuria. Estos pacientes presentaban frecuentemente ectopia del cristalino, signos y síntomas derivados de compromiso óseo y neurológico, y trombosis arteriales y venosas. Las oclusiones vasculares que se producen en esta enfermedad son graves y causan la muerte en 50 por ciento de los individuos afectados antes de los treinta años de edad (73,74).

Los mecanismos fisiopatológicos propuestos mediante los cuales la hiperhomocisteinemia podría causar aterosclerosis y trombosis incluyen: inhibición de la polimerización de la elastina y desintegración de la capa elástica interna, hiperplasia de las células musculares lisas y aumento de la síntesis del tejido conectivo extracelular. Degradación del glicocáliz vascular y de la membrana basal debido a una acumulación de proteoglicosaminoglicanos, activación de algunos factores de la coagulación. Estimulación de la síntesis de tromboxanos B<sub>2</sub> por las plaquetas y disminución de la producción de sustancias vasodilatadoras y antiagregantes del endotelio,

tales como el óxido nitroso inhibición de la proteína C. Las concentraciones plasmáticas de homocisteína en ayuno son significativamente superiores en pacientes con ACV que en controles (1.1-1.6 veces;  $p < 0.05$ ).

Sin embargo, estudios observacionales sugieren que, aunque el aumento de niveles de homocisteína en plasma es un factor de riesgo independiente para enfermedad coronaria y cerebrovascular, la asociación es más débil de lo que se suponía.

Aunque la hiperhomocisteinemia severa es rara, el incremento leve de sus niveles ocurre en 5-7 por ciento de la población general. Las cifras plasmáticas del aminoácido aumentan en ambos sexos a medida que avanza la edad.

Los niveles de homocisteína pueden disminuirse con la utilización de folato (400 mcg-1 mg/día), vitamina B6 (10-12.5 mg/día) y vitamina B12 (500 mcg/día). Sin embargo, los estudios no han demostrado que la reducción de los niveles de homocisteína disminuya el riesgo de ACV (73,74).

## OBESIDAD

La obesidad se define usualmente por una medida indirecta de la grasa corporal; el índice de masa corporal (peso  $k /$  talla  $m^2$ ). La Organización Mundial de la Salud definió el sobrepeso como un índice de masa corporal de 25-29 y la obesidad cuando es igual o mayor a 30.

La obesidad visceral se evalúa midiendo la circunferencia de la cintura a la altura del ombligo, en la línea media entre el reborde costal y las crestas iliacas. Se consideran normales valores menores de 94 cm en el hombre y del 80 cm en la mujer, alterados de 94 a 102 cm en el hombre y de 80 a 88 cm en la mujer, y muy alterados valores superiores a 102 cm en el hombre y a 88 cm en la mujer (NIH, 1998). Esta medición presenta una alta correlación con la medición de la grasa visceral por tomografía computarizada. La determinación de la relación cintura/cadera se ha dejado de lado debido a que el aumento concomitante de la grasa subcutánea (cadera) puede mantener una relación falsamente normal (75).

Las personas obesas manejan mayor volumen intravascular, gasto cardíaco elevado y resistencia vascular periférica aumentada. Datos provenientes del estudio Framingham indican que la prevalencia de hipertensión arterial en hombres y mujeres en función de la edad, aumenta en forma considerable con el incremento de peso, tanto así que la prevalencia de la enfermedad es cercana a 50 por ciento en las personas más obesas.

El tratamiento para la obesidad se basa en una restricción de calorías y un aumento de la actividad física diaria, para lograr una pérdida de 300-1000 kcal al día se necesita una reducción de 0.5-1 K por semana. La actividad física ha demostrado producir una pérdida moderada de peso y de forma independiente un aumento en la resistencia cardiovascular (75,76).

El tratamiento farmacológico puede producir una disminución moderada de peso o su mantenimiento en personas obesas, pero los efectos adversos, como hipertensión pulmonar y lesión valvular cardíaca, hicieron que algunos medicamentos como fenfluramina y dexfenfluramina salieran rápidamente del mercado. Además, estos fármacos no producen cambios permanentes en la fisiología y el comportamiento de las personas, y solo son efectivos mientras se toman. Debido a la posibilidad de presentar efectos adversos y a la poca evidencia existente

acerca de la seguridad a largo plazo, el tratamiento farmacológico debe utilizarse siempre en combinación con estrategias de cambio en el estilo de vida, únicamente en pacientes seleccionados (índice de masa corporal mayor de 27 y comorbilidad) después de considerar los riesgos y beneficios (75,76).

Dentro de las hormonas que regulan la ingesta se encuentran la insulina y la leptina, que son reguladores a largo plazo y se liberan en proporción a la cantidad de grasa corporal. Cuando la reserva energética disminuye, se genera una marcación central que se traduce en sensación de hambre y aumento en la eficiencia metabólica, que persiste hasta cuando se recupera el peso perdido. La leptina es una hormona normalmente producida por los adipocitos, que aumenta la oxidación de ácidos grasos al reducir la actividad de la acetilcoA carboxilasa, disminuye la actividad enzimática de la esteoril-coA desaturasa hepática encargada de catalizar la biosíntesis de ácidos grasos monoinsaturados y modula la producción de estos ácidos grasos en tejidos diferentes al hígado. Se pensó que la leptina podría ofrecer resultados favorables en el manejo de la obesidad, sin embargo se ha demostrado que la mayoría de los pacientes con sobrepeso son resistentes a ésta.

El péptido PYY o YY3-36 una hormona producida por las células intestinales en respuesta a la ingesta, estimula el centro de la saciedad del hipotálamo y parece tener un futuro prometedor en el manejo farmacológico de la obesidad. En la actualidad se utiliza vía intramuscular o intravenosa, ya que por vía oral es degradada en el estómago. Es importante anotar que la dieta rica en fibra estimula de manera natural la producción del péptido (75,76).

La cirugía es el método más efectivo y posiblemente el más costoefectivo en el manejo de obesidad severa. Los procedimientos quirúrgicos incluyen técnicas restrictivas (banda gástrica ajustable, gastroplastia vertical) y técnicas malabsortivas (anastomosis en Y de Roux). Se recomiendan únicamente en adultos con obesidad mórbida debido a las potenciales complicaciones operatorias, perioperatorias y a largo plazo: dehiscencia de herida, obstrucción intestinal, infección, coleditiasis, sangrado gastrointestinal y deficiencias nutricionales crónicas (75,76).

## SÍNDROME METABÓLICO

Se asocia a mayor riesgo de diabetes, enfermedad cardiovascular, y mayor mortalidad cardiovascular y general. El diagnóstico del síndrome metabólico requiere la conjunción de elementos clínicos y de laboratorio. Si bien existen otras definiciones del síndrome (OMS, Grupo Europeo para el Estudio de la Insulinorresistencia y Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos), los de mayor difusión son los criterios del ATP III (*National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III*) (Tabla 5).

También se ha caracterizado por un acúmulo de factores de riesgo tales como obesidad abdominal, dislipidemia aterogénica (niveles elevados de triglicéridos y niveles bajos de colesterol HDL), hipertensión, resistencia a la insulina, un estado proinflamatorio y un estado protrombótico (77,78).

El síndrome metabólico incrementa el riesgo de enfermedad vascular incluyendo el ACV. Su manejo incluye modificaciones en el estilo de vida como cambios dietarios, pérdida de peso y ejercicio, así como el tratamiento de la dislipidemia, especialmente en quienes han tenido un ACV o son de alto riesgo para un ACV (Tabla 6) (77,78).

**Tabla 5. Diagnóstico del síndrome metabólico.**

Variable (3 o más)	Valor alterado
Circunferencia de Cintura	> 102 cm (masc) ó > 88 cm (fem)
Presión Arterial	> 130 / > 85 mmHg
Glicemia en Ayunas	> 110 mg/dl
Triglicéridos	> 150 mg/dl
Colesterol HDL	< 40 mg/dl (masc) ó < 50 mg/dl (fem)

inhibidores de la absorción de carbohidratos, inhibidores de la absorción de lípidos e hipolipemiantes (77-79).

## SEDENTARISMO

Se ha encontrado que la actividad física regular que reduce la enfermedad cardiovascular. También se ha sugerido que la incidencia de ACV puede reducirse con la actividad física (80, 81). Varios estudios de cohortes incluyendo el *Honolulu Heart Study* y el *Framingham Study*, han mostrado una asociación inversa entre el nivel de actividad y la incidencia de ACV (80,82).

La actividad física probablemente es benéfica por sus efectos positivos sobre la presión sanguínea, el peso, la diabetes y la enfermedad cardiovascular. Se ha demostrado que reduce el fibrinógeno plasmático y la actividad plaquetaria, los niveles de triglicéridos e incrementa la concentración de colesterol HDL (6).

Se recomienda realizar 30 minutos diarios de actividad física, de moderada intensidad, por lo menos cinco días a la semana (6). Recomendaciones recientes de la *American Heart Association* incluyen la actividad física para pacientes con ACV, incluyendo ejercicios aeróbicos y de flexibilidad (83).

## CONSUMO DE ALCOHOL

El efecto deletéreo del alcohol parece deberse a HTA, hipercoagulabilidad, arritmias cardíacas, y reducción del flujo cerebral. Se cree que algunos estudios pueden haber introducido confusión por la dieta de los bebedores de vino (84).

Varios estudios han encontrado una relación de curva “J” entre el consumo de alcohol y el riesgo de ACV. Una a dos copas por día pueden ser protectoras contra la enfermedad cardiovascular y del RR ACV 0,51 (IC95% 0,39-0,67), mientras que más de cuatro a cinco copas por día pueden ser perjudiciales RR 2,96 (IC95% 1,05-8,29) (84,85).

El uso de fármacos puede plantearse ante el fracaso de las medidas no farmacológicas. En caso de ser necesarios son un complemento de lo anterior y en ningún caso reemplazan el estilo de vida saludable. Las alternativas incluyen sensibilizadores a la insulina, anorexígenos,

**Tabla 6. Recomendación de nutrientes**

Componente	Recomendación
Calorías	Según estado nutricional
Carbohidratos	50-60 % de las calorías
Proteínas	15 % de las calorías
Lípidos	25-35 % de las calorías
Colesterol	< 200 g diarios
Grasas Poliinsaturadas	Hasta 10% de las calorías
Grasas Monoinsaturadas	Hasta 20 % de las calorías
Fibra	20-30 g diarios

La *American Heart Association* recomienda no más de dos copas por día para hombres y una copa por día para mujeres (un trago equivale a 120ml de vino, 360ml de cerveza y 45ml de licor) (84,85).

## TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL Y ANTICONCEPTIVOS ORALES

Los estudios iniciales de terapia de reemplazo hormonal (TRH) sugirieron una reducción en el riesgo de enfermedad coronaria y fracturas osteoporóticas. Sin embargo, varios estudios más recientes no han demostrado que el riesgo de enfermedad coronaria disminuya, y al contrario, puede haber un pequeño incremento en el riesgo de eventos coronarios, tromboembolismo pulmonar, ACV y cáncer de mama (86). Igualmente, no se ha demostrado beneficio en el aspecto cognoscitivo o riesgo de demencia (87).

El estudio WEST (*Women's Estrogen for Stroke Trial*) comparó estradiol con placebo en mujeres postmenopáusicas con un AIT o ACV recientes. En este estudio, el estradiol no redujo el riesgo de recurrencia de ACV o muerte, y al contrario se apreció un mayor riesgo de mortalidad por ACV, comparado con el placebo (88). Se debe evitar el uso de estrógenos en pacientes con ACV, a menos que haya una indicación muy clara para su uso.

## PROCESOS INFLAMATORIOS (PCR)

Recientemente se ha venido estudiando a la proteína C-reactiva (PCR) y a otros marcadores inflamatorios como posibles factores de riesgo para enfermedad vascular.

La infección por *Chlamydia pneumoniae*, *Pseudomona gingivalis* y citomegalovirus están asociadas con enfermedad aterotrombótica. Dentro de los mecanismos por los cuales el germen causaría la alteración en los vasos están la estimulación de chaperoninas, el aumento en la producción de ésteres de colesterol por parte de los macrófagos infectados, que podría influir en el desarrollo de la aterosclerosis, la presencia de secuencias proteínicas homólogas del germen y el músculo cardíaco, y la inducción de actividad de proteínas procoagulantes. Sin embargo, aún no es posible concluir definitivamente sobre la asociación de los agentes infecciosos y el riesgo de enfermedad vascular (89). La proteína C reactiva es producida por el hígado, en respuesta a procesos infecciosos, y es reconocida como marcador de inflamación, infección y lesión tisular.

Diferentes estudios han vinculado la PCR como factor de riesgo para eventos vasculares después de eliminar la influencia de factores de riesgo ateroscleróticos típicos (90,91). Se ha sugerido que la PCR puede ser solicitada en prevención primaria para estratificar pacientes en riesgo, pero su utilidad en prevención secundaria es menos conocida. Se ha encontrado que el ASA y las estatinas disminuyen los niveles de PCR (92), pero se requieren nuevos estudios que den claridad acerca del papel de este marcador en prevención secundaria dado que es un marcador inespecífico que se puede elevar en diversas condiciones clínicas.

## APNEA DEL SUEÑO

El síndrome de apnea-hipopnea obstructiva de sueño (SAHOS) es una condición causada por el colapso faríngeo repetitivo durante el sueño generando obstrucción completa (apnea) o

parcial (hipopnea) de la vía aérea superior. Esta situación genera sobreestimulación simpática, disminución del tono parasimpático y liberación de endotelina (93).

Estudios recientes sugieren que el SAHOS conlleva un incremento en el riesgo de hipertensión, enfermedad coronaria, falla cardíaca congestiva y ACV (93).

Los pacientes con SAHOS dejan de respirar por espacio de diez segundos hasta más de un minuto, con frecuencia hasta cientos de veces en una noche. Estas obstrucciones provocan una reducción importante de la cantidad de oxígeno disponible en la sangre y múltiples despertares no conscientes, que dan lugar a un sueño no reparador, causante de la excesiva somnolencia durante el día. Afecta a 4-6 por ciento de los hombres y 2-4 por ciento de las mujeres en las edades medias de la vida y su frecuencia aumenta con la edad (94).

La prueba de referencia para establecer el diagnóstico del SAHOS es la polisomnografía nocturna (PSG). Se trata del registro de una serie de variables neurofisiológicas, respiratorias y cardíacas que nos permiten conocer la cantidad y la calidad del sueño, así como la repercusión de las apneas e hipopneas en el sueño. La realización de estudios simplificados que evalúan las variables respiratorias y cardíacas, se denomina poligrafía respiratoria (PR) y constituye una alternativa a la PSG en muchos pacientes (95).

El tratamiento debe reducir los factores de riesgo más frecuentes, como la obesidad, y los factores que empeoran la enfermedad, como el alcohol, los fármacos sedantes, la privación de sueño y el tabaco, evitar dormir boca arriba.

La presión continua positiva por vía nasal (CPAP) durante el sueño, es el tratamiento más eficaz, suprime las apneas y las hipopneas, elimina los síntomas de la enfermedad, normaliza la calidad del sueño y evita las complicaciones potenciales. El tratamiento con CPAP suele ser bien tolerado y aceptado y la presión debe ajustarse para cada paciente. Está indicada en pacientes con SAHOS moderado-grave.

Los dispositivos de avance mandibular (DAM) aumentan el espacio en la vía aérea superior y constituyen una alternativa en el tratamiento del SAHOS, generalmente en casos leves y en pacientes que no toleren o rechacen la CPAP. La cirugía está indicada en casos seleccionados y en algunos pacientes que no toleran la CPAP.

El SAHOS puede ser causa o consecuencia de un ACV y dado que es una entidad potencialmente tratable resulta infortunado el subdiagnóstico encontrado en la práctica clínica (95).

## REFERENCIAS

- [1] Colombia Ministerio de Salud pública. La salud en Colombia, Bogotá: Ministerio de Salud, Bogotá, 1990:595-597.
- [2] **Escobar M, Gallardo I, Giraldo P, Londoño JP.** La carga de la enfermedad en Colombia. Ministerio de Salud, Bogotá:1994.
- [3] Epineuro.Ministerio de Salud. Asociación Colombiana de Neurología. Bogotá 1999.
- [4] **Gorelick PB, Sacco RL, Smith DB, et al.** Prevention o a first stroke: a review of guidelines and a multidisciplinary consensus statement from the National Stroke Association. *JAMA* 1999; 281: 1112-1120.
- [5] **Feinberg WM.** Primary and secondary stroke prevention. *Curr Opin Neurol* 1996; 9: 46-52.
- [6] **Goldstein LB, Adams R, Becker K, et al.** Primary prevention of ischemic stroke: a statement for healthcare

- professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke* 2001; 32: 280-299.
- [7] **Collins R, Peto R, MacMahon S, et al.** Blood pressure, stroke and coronary heart disease, part 2: short-term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827-838.
  - [8] SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3255-3264.
  - [9] **Hess DC, Demchuck AM, Brass LM, Yatsu FM.** HMG-CoA reductase inhibitors (statins): a promising approach to stroke prevention. *Neurology* 2000; 54: 790-796.
  - [10] American Diabetes Association. Clinical practice recommendations 1998. *Diabetes Care* 1998; 21 (suppl 1): S1-S90.
  - [11] **Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB, Bonita R, Belanger A.** Cigarette smoking as a risk factor for stroke: the Framingham Study. *JAMA* 1988;259:1025-1029.
  - [12] **Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, et al.** Smoking cessation and decrease risk of stroke in woman. *JAMA* 1993;269: 232-236.
  - [13] Executive Committee for the asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic artery stenosis *JAMA* 1995; 273: 1421-1428.
  - [14] **Albers GW, Dalen JE, Laupacis A, Manning WJ, Petersen P, Singer DE.** Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 2001;119(1, suppl):194S-206S.
  - [15] Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study: final results. *Circulation* 1991;84:527-539.
  - [16] American Heart Association. 2001 Heart and Stroke Statistical Update. Dallas, Tex:AHA; 2000.
  - [17] **Kiely DK, Wolf PA, Cupples LA, Beiser AS, Kannel WV.** Physical activity and stroke risk: the Framingham study *Am J Epidemiol* 1995;141:178.
  - [18] **Selhub J, D'Angelo A.** Hyperhomocysteinemia and thrombosis: acquired conditions. *Thromb Haemost* 1997;78:527-531.
  - [19] **Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al,** Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-333.
  - [20] **Danesh J, Wheeler JG, Hirschfeld GM, et al.** C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004;350:1387-1397.
  - [21] **Neau JP, Paquereau J, Meurice JC, Chavagnat JJ, Gil R.** Stroke and sleep apnea: cause or consequence? *Sleep Med Rev* 2002;6:457-469.
  - [22] **Wilderink JL, Furie KL, Easton JD.** Cardiac evaluation of stroke patients. *Neurology* 1998; 51 (3,Suppl 3):S23-S26
  - [23] **Brown RD Jr, Sejvar JJ, Vernino SA, et al.** Myocardial infarction following cerebral infarction: frequency, timing and predictors in a population-based study. *Neurology* 2000;54 (suppl 3): A155. Abstract S27.001
  - [24] **Aben I, Verhey F, Strik J, Lousber R, Lodder J, Honig A.** A comparative study into the one year cumulative incidence of depression after stroke and myocardial infarction *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 581-585.
  - [25] **Holloway RG, Benesch C, Rush SR.** Stroke prevention: narrowing the evidence-practice gap. *Neurology* 2000;54: 1899-1906.
  - [26] **Pancioli AM, Broderick J, Kothari R et al.** Public perception of stroke warning signs and knowledge of potentials risk factors. *JAMA* 1998; 279: 1288-1292.
  - [27] Ley 100 Colombia Decreto Garantia Calidad 1996, 2000.
  - [28] **Travis LH, Flemming KD, Brown RD Jr., Meissner I, McClelland RL, Weigand SD.** Awareness of stroke risk factors, symptoms and treatment is poor in people at highest risk. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2003;12:221-227.
  - [29] **Becker K, Fruin M, Gooding T, Tirschwell D, Love P, Mankowski T.** Community-based education improves stroke knowledge. *Cerebrovasc Dis* 2001;11:34-43.
  - [30] **Flemming K, Brown R.** Secondary prevention strategies in ischemic stroke: identification and optimal management of modifiable risk factors. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 1330-1340.

- [31] **Rozo R, Charria D, Suárez C, Rozo L.** Tratamiento de la hipertensión arterial. En: Rozo RH, Merchán A, Calderón J, Blanco M, Pineda M, Charria D, Vélez S. *Cardiología*. 1ª ed., Bogotá D. C. Sociedad Colombiana de Cardiología 2000; 386-406.
- [32] **Staessen J, Wang J, Bianchi G, Birkenhäger W.** Essential hipertensión. *Lancet* 2003; 361: 1629 - 1641
- [33] **Chobanian A, Bakris G, Black H, Cushman W, Green L, Izzo J, Jones D, Materson B, Oparil S, Wright J, Roccella E.** The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.
- [34] **Psaty B, Lumley T, Furberg C, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman M, Weiss N.** Health Outcomes Associated With Various Antihypertensive Therapies Used as First-Line Agents: A Network Meta-analysis. *JAMA* 2003; 289: 2534-2544.
- [35] Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators: Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor on death from cardiovascular causes. Myocardial infarction and stroke in high risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-153.
- [36] **Donnan G.** PROGRESS results: implementation in stroke guidelines. *J Hypertens* 2003; 21 (suppl 5): S25-S28
- [37] **Kjeldsen SE, Dahlöf B, Devereux RB.** Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) substudy. *JAMA* 2002;288:1491-8.
- [38] **Ballantyne CM, Grundy SM, Oberman A, et al.** Hyperlipidemia: diagnostic and therapeutic perspectives. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2000; 85:2089-2112
- [39] National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). National Cholesterol Education Program. National Heart, Lung, and Blood Institute. National Institutes of Health. NIH Publication No. 01-3670. May 2001.
- [40] **Iso H, Rexrode K, Stampfer M, Manson J, Colditz G, Speizer F, Hennekens C, Willett W.** Intake of Fish and Omega-3 Fatty Acids and Risk of Stroke in Women. *JAMA* 2001;285:304-312.
- [41] **Kris-Etherton P, Eckel R, Howard B, St. Jeor S, Bazzarre T, for the Nutrition Committee, Population Science Committee, and Clinical Science Committee of the American Heart Association.** Lyon Diet Heart Study. Benefits of a Mediterranean-Style, National Cholesterol Education Program/American Heart Association Step I Dietary Pattern on Cardiovascular Disease. *Circulation* 2001; 103: 1823-1825.
- [42] **Pitt B, Mancini GB, Ellis SG, et al.** Pravastatin limitation of atherosclerosis in the coronary arteries (PLAC I): Reduction in atherosclerosis progression and clinical events. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:1133-9.
- [43] **Aengevaeren W, Uijen G, Jukema W, Bruschke A, van der Werf T.** Functional Evaluation of Lipid-Lowering Therapy by Pravastatin in the Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). *Circulation* 1997;96:429-435.
- [44] **Lewis S, Moye L, Sacks F, Johnstone D, Timmis G, Mitchell J, et al.** Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range. Results of the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Ann Intern Med* 1998;129:681-9.
- [45] **Nissen S, Tuzcu M, Schoenhagen P, Brown G y cols.** Effect of Intensive Compared With Moderate Lipid-Lowering Therapy on Progression of Coronary Atherosclerosis. *JAMA* 2004;291:1071-1080.
- [46] **Xydalis A, Ballantyne C.** Combination Therapy for Combined Dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2002;90(suppl):21K-29K
- [47] **Corvol J, Bouzamondo A, Sirol M, Hulot J, Sánchez P, Lechat P.** Differential effects of lipid-lowering therapies on stroke prevention. A meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med* 2003; 163: 669-676.
- [48] **Jeu L, Cheng J.** Pharmacology and therapeutics of Ezetimibe (SCH 58235), a cholesterol-absorption inhibitor. *Clin Ther* 2003; 25:2352-2387.
- [49] **Bloomfield R, Davenport J, Babikian V.** Reduction in stroke with gemfibrozil in men with coronary heart disease and low HDL cholesterol. The Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT). *Circulation* 2001;103:2828-33.
- [50] **Bonita R, Duncan J, Truelsen T, Jackson RT, Beaglehole R.** Passive smoking as well as active smoking increases the risk of acute stroke. *Tob Control. Summer* 1999;8:156-160.
- [51] **Brown RD.** Stroke incidente, prevalence and survivals: secular trends in Rochester, Minnesota through 1989. *Stroke* 1996; 27:373-380.

- [52] **Kannel WB McGee DL.** Diabetes and cardiovascular disease: The Framingham Study. *JAMA* 1979; 241:2035-2038
- [53] **Hansson GK.** Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2005; 352:1685-95.
- [54] The European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group: Risk of stroke in the distribution of an asymptomatic carotid artery. *Lancet* 1995; 345:209-212.
- [55] **Alamowitch S, Eliasziw M, Barnett H, for the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) and the ASA and Carotid Endarterectomy (ACE) Trial Groups.** The Risk and Benefit of Endarterectomy in Women With Symptomatic Internal Carotid Artery Disease. *Stroke* 2005; 36:27-31.
- [56] Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998; 351: 1379-87.
- [57] Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS). Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 1995; 273: 1421-1428.
- [58] **Hobson R, Weiss D, Fields W, Goldstone J, et al, for Veterans Affairs Cooperative Study Group:** Efficacy of Carotid Endarterectomy for Asymptomatic Carotid Stenosis. *N Engl J Med* 1993; 328:221-227.
- [59] **Benavente O, Moher D, Pham B.** Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis: a meta-analysis. *BMJ* 1998; 317: 1477-80.
- [60] **Tejada J, Diez-Tejedor E, Hernandez-Echebarria L, Balboa O.** Does a relationship exist between carotid stenosis and lacunar infarction? *Stroke* 2003; 34: 1404-1409.
- [61] **Chaturvedi S, Bruno A, Feasby T, Holloway y cols.** Carotid Endarterectomy - An evidence-based review. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2005; 65: 794-801.
- [62] **Forteza A, Rabinstein A.** Angioplastia y stenting de la estenosis carotídea. ¿Alternativa terapéutica o posibilidad técnica? *Rev Neurol* 2001; 32: 270-275
- [63] **Yadav J.** SAPHIRE: Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy. Presented at the American Heart Association Scientific Sessions 2002. Nov. 17-20. Chicago.
- [64] **Golledge J, Mitchell A, Greenhalg RM, Davies AH.** Systematic comparison of the early outcome of angioplasty and endarterectomy for symptomatic carotid artery disease. *Stroke* 2000; 31: 1439-1443.
- [65] **Albers GW, Dalen JE, Laupacis A, Manning WJ, Petersen P, Singer DE.** Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 2001; 119(1, suppl):194S-206S.
- [66] Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study: final results. *Circulation* 1991; 84: 527-539.
- [67] Practice parameter: stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1998;51: 671-673.
- [68] SPORTIF Investigators. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 362:1691-1698
- [69] **Hart RG, Halperin JL, Pearce LA, et al.** Lessons from the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Trials. *Ann Intern Med* 2003; 138:831-838.
- [70] EAFT Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993; 342:1255-1262.
- [71] **Bunn F.** Mechanisms of Disease: Pathogenesis and Treatment of Sickle Cell Disease. H. Franklin Bunn. *New Engl Journal of Medicine* 1997; 337:762-769.
- [72] **Hamrick H Jr, Singh.** Vineta Neurological Dysfunction in Adults with Sickle Cell Disease: P363. *Stroke* 37:719, February 2006.
- [73] **Selhub J, D'Angelo A.** Hyperhomocysteinemia and thrombosis: acquired conditions. *Thromb Haemost* 1997;78:527-531.
- [74] **Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, et al.** Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:565-575.
- [75] **Després JP, Lemieux I, Prud'homme D.** Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients. *BMJ* 2001; 322: 716-720.

- [76] **Poirier P, Giles T, Bray G, Hong Y, Stern J, Pi-Sunyer FX, Eckel R.** Obesity and Cardiovascular Disease: Pathophysiology, Evaluation, and Effect of Weight Loss: An Update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease From the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 113:898-918, February 14, 2006.
- [77] **Grundey SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C.** 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.
- [78] **Grundey SM, Hansen B, Smith SC Jr, Cleeman JI, Kahn RA.** Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation* 2004;109:551-556.
- [79] National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). National Cholesterol Education Program. National Heart, Lung, and Blood Institute. National Institutes of Health. NIH Publication No. 01-3670. May 2001.
- [80] **Haheim LL, Holme I, Hjermann I, Leren P.** Risk factors of stroke incidence and mortality: a 12-year follow-up of the Oslo Study. *Stroke* 1993;24:1484-1489.
- [81] **Sacco RL, Gan R, Boden-Albala B, et al.** Leisure-time physical activity and ischemic stroke risk: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke* 1998;29:380-387.
- [82] **Abbott RD, Rodriguez BL, Burchfiel CM, Carb JD.** Physical activity in older middle-aged men and reduced risk of stroke: the Honolulu Heart Program. *Am J Epidemiol* 1994;139:881-893.
- [83] **Gordon NF, Gulanick M, Costa F, et al.** Physical activity and exercise recommendations for stroke survivors: an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology, Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention; the Council on Cardiovascular Nursing; the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the Stroke Council. *Circulation* 2004;109:2031-2041.
- [84] **Elkind M, Sciacca R, Boden-Albala B, Rundek T, Paik M, Sacco R.** Moderate Alcohol Consumption Reduces Risk of Ischemic Stroke: The Northern Manhattan Study. *Stroke* 37:13-19, January 2006.
- [85] **Goldstein, Larry B. MD, FAAN** Is There a Causal Relationship Between the Amount of Alcohol Consumption and Stroke Risk? *Stroke* 37:1-2, January 2006.
- [86] **Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al.** Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-333.
- [87] **Grady D, Yaffe K, Kristof M, Lin F, Richards C, Barrett-Connor E.** Effect of postmenopausal hormone therapy on cognitive function: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Am J Med* 2002;113:543-548.
- [88] **Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI.** A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1243-1249.
- [89] **Apfalter P.** Chlamydia pneumoniae, Stroke, and Serological Associations: Anything Learned From the Atherosclerosis-Cardiovascular Literature or Do We Have to Start Over Again? *Stroke* 37(3):756-758, March 2006.
- [90] **Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, et al.** C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004;350:1387-1397.
- [91] **Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH.** Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men [published correction appears in *N Engl J Med*. 1997;337:356]. *N Engl J Med* 1997;336:973-979.
- [92] **Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, et al.** Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study Investigators. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001;344:1959-1965.
- [93] **Malhotra A, White DP.** Obstructive sleep apnoea. *Lancet* 2002;360:237-245.
- [94] **Osuna E.** El paciente con hipersomnio. Escala. Bogotá; 2003:34-50.
- [95] **Neau JP, Paquereau J, Meurice JC, Chavagnat JJ, Gil R.** Stroke and sleep apnoea: cause or consequence? *Sleep Med Rev* 2002;6:457-469.