

RESEÑA

Enfermedad cerebrovascular: incidencia y tratamiento actual

Julio César Fernández-Travieso

Centro de Productos Naturales, Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Avenida 25 y 158, Playa, Apartado Postal 6414, La Habana, Cuba.

Recibido: 16 de marzo de 2014.

Aceptado: 14 de agosto de 2014.

Palabras clave: *ictus, factores de riesgo, prevención, manejo, terapia antiagregante plaquetaria.*

Key words: *stroke, risk factors, prevention, management, antiplatelet therapy.*

RESUMEN. La enfermedad cerebrovascular o ictus representa la tercera causa de mortalidad de la población adulta y la primera de discapacidad resultante, por lo cual constituye un importante problema de salud a nivel mundial. El tratamiento del ictus en la fase aguda depende, además de la exitosa aplicación de la terapia adecuada, de una cadena de emergencia que permita su diagnóstico y manejo adecuado y rápido, y aún cuando se logre la supervivencia, muchos pacientes sobreviven con importantes limitaciones. Tras la aparición de un ataque transitorio de isquemia o de un ictus, aumenta el riesgo de un ictus recurrente, por lo cual la prevención secundaria del ictus es crucial, la cual se basa en el control de los factores de riesgo de ictus modificables mediante adecuados estilos de vida y medicamentos. Los Lineamientos de expertos consideran a los antiagregantes plaquetarios como los agentes de primera línea para prevenir la recurrencia del ictus isquémico, manteniéndose como primera opción la aspirina y en aquellos casos intolerantes, alérgicos o resistentes a esta se indica clopidogrel, si bien, en los últimos años se recomienda como ventajosa la administración de la terapia aspirina + dipiridamol de acción sostenida. Por otra parte, el uso de estatinas o policosanol o ambos, en función de sus efectos hipolipemiantes y sus efectos pleiotrópicos beneficiosos también pueden añadirse como opciones en la prevención del ictus. Los objetivos de esta revisión se enmarcan en abordar brevemente la enfermedad cerebrovascular o ictus, su incidencia, clasificación y etiología. Además, discutir sus factores de riesgo, con énfasis en su control como medida clave en las estrategias de prevención, así como acotar el adecuado tratamiento farmacológico para su manejo, de acuerdo con los resultados de los principales estudios clínicos desarrollados en el marco de la prevención primaria y secundaria del ictus. Se concluye que la mejor manera de reducir la morbilidad y mortalidad por enfermedad cerebrovascular o ictus radica en su prevención, control de los factores de riesgo, estilo de vida saludable y su adecuado manejo terapéutico.

ABSTRACT. Cerebrovascular disease or stroke represents the first cause of mortality in adult population and the first of the resulting disability. It constitutes an important health problem all over the world. The management of stroke acute phase depends on the application of an adequate therapy and moreover of an emergency chain able to permit a suitable and rapid diagnostic and management. Nevertheless it is possible to obtain the survival of the patients, many of them survives with important limitations. After a transient ischemic attack or stroke increases the risk of recurrent attack, therefore the secondary prevention is determinant, its based on the control of modifiable risk factors by means of suitable life style and medicaments. The expert guidelines considered the antiplatelet agents as first line drugs to prevent recurrent stroke, maintaining aspirin as first option. In those of intolerance, allergic or resistant cases, clopidogrel is

indicated. In the last years it is recommended long lasting action dipyridamol + aspirin as an advantageous therapy. On the other hand, the use of statins and/or policosanol can also be added as options in the stroke prevention because its lipid lowering action and beneficial pleiotropic effects. The objectives of the present review summarizes the cerebrovascular disease or stroke, incidence, classification and etiology. The discussion of risk factor emphasizing its control as a clue measurement in the primary and secondary prevention strategy. It is also discussed the adequate pharmacological treatment for its management according to the main clinical trials developed related to stroke. It is concluded that the best way to reduce the cerebrovascular disease or stroke mortality and morbidity is based on the prevention, control of risk factors, healthy life style and an suitable therapeutic management toxin in acellular vaccines. There is no standardized protocol in vitro assays that allow use in the vaccine validation tests, so it is necessary to still looking for an alternative histamine sensitization method to evaluate the toxicity of the pertussis toxin in acellular vaccines, to avoid the use of animals for testing.

INTRODUCCIÓN

La aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria sistémica que afecta a las arterias de diferentes lechos vasculares y se caracteriza por cambios de la íntima y la media arterial que llevan a su engrosamiento, irregularidad y pérdida de elasticidad. La placa de ateroma está compuesta fundamentalmente de lípidos, células inflamatorias y tejido fibroso, y atraviesa diferentes etapas desde la disfunción inicial del endotelio vascular hasta la formación de células espumosas, con posterior proliferación de células musculares lisas y formación de la placa estable o de la placa vulnerable o ambas.¹

La aterosclerosis generalmente se complica con la erosión o ruptura de la placa y la formación de un trombo en su superficie que facilita su crecimiento y la aparición de isquemia o necrosis, refiriéndose como enfermedad aterotrombótica para incluir ambos procesos. La enfermedad cerebrovascular, la enfermedad coronaria (EC) y la enfermedad arterial periférica (EAP) son el resultado del desarrollo de la enfermedad aterotrombótica.^{1,2}

La enfermedad aterotrombótica puede afectar a la vez, pero con diferente grado de progresión, arterias de diferentes localizaciones como las que irrigan el corazón (coronarias), el cerebro (carótidas, vertebrales y cerebrales) y las extremidades inferiores (iliacas y femorales) y las manifestaciones clínicas dependen del lecho afectado. En las coronarias se manifiestan por los síndromes coronarios agudos: infarto agudo del miocardio (IAM), muerte súbita o angina inestable, en el cerebro como un ictus o un ataque transitorio de isquemia (ATI) y en las arterias periféricas como claudicación intermitente o isquemia aguda de miembros inferiores.^{2,3}

Los objetivos de la presente revisión se enmarcan en abordar brevemente la enfermedad cerebrovascular o ictus, su incidencia, clasificación y etiología. Además, se discuten sus factores de riesgo y se enfatiza en su control como medida clave en las estrategias de prevención, así como se aborda el adecuado tratamiento farmacológico para su manejo, de acuerdo con los resultados de los principales estudios clínicos desarrollados en el marco de la prevención primaria y secundaria del ictus.

Cerca de quince millones de personas anualmente sufren un ictus, de las cuales 5,5 mueren y cinco millones presentan discapacidad permanente. Por tanto, el ictus es uno de los mayores problemas de salud a nivel mundial, y los pronósticos indican que hasta el 2020 se mantendrá entre las tres primeras causas de muerte en países desarrollados y en vías de desarrollo, con tendencia similar en nuestro país.⁴⁻⁷

La enfermedad cerebrovascular ictus consiste en un déficit neurológico súbito debido a isquemia o hemorragia del sistema nervioso central que comprende un grupo de trastornos de la circulación cerebral. La forma predominante (75 a 85 %) de la enfermedad cerebrovascular la constituye el ictus isquémico, el ictus hemorrágico representa un 20 % y la hemorragia subaracnoidea entre un 5 y 8 %.^{8,9}

La probabilidad de recurrencia del ictus es del 12 % en el primer año y del 30 % a los cinco años, con mayor riesgo en los aterotrombóticos. Además, el ictus supone un riesgo aumentado de IAM y muerte que duplica la mortalidad por recurrencia del ictus, especialmente a partir del tercer año por lo que se, señala que entre un 10 - 20 % de pacientes con EAP mueren por ictus y entre un 40-60 % por EC.¹⁰⁻¹²

El ictus se clasifica en hemorrágico cuando se localiza tejido hemático en el área de lesión, mientras el ictus isquémico se origina por trastornos en la circulación cerebral causados por una oclusión vascular focal que da lugar a una reducción transitoria o definitiva del aporte de oxígeno y glucosa que afecta el funcionamiento de una o varias partes del encéfalo, con la consecuente interrupción de la actividad metabólica del territorio afectado. La isquemia cerebral focal afecta una zona específica y la global abarca al encéfalo en su conjunto y se subdivide en ATI e infarto cerebral.⁹

Los ATI son episodios transitorios de disfunción encefálica focal de origen vascular cuyos signos y síntomas se instauran en 4 a 5 min y suelen regresar en 3 h, con recuperación total en < 24 h. Según el territorio afectado se dividen en carotídeo, vertebrobasilar e indeterminado y según manifestaciones clínicas en retinianos, hemisférico-cerebrales, lacunares y atípicos. El ATI es un factor de riesgo crucial en la aparición de un ictus, por lo que su adecuado diagnóstico y manejo representa un desafío de la práctica médica. Por su parte, el infarto cerebral es un déficit neurológico que persiste por más de 24 h, el cual resulta de una necrosis tisular por afectación del aporte circulatorio a un territorio encefálico.¹³

Entre las causas de ictus se incluyen: a) las lesiones aterotrombóticas de las arterias cervicales extracraneales y de las grandes arterias intracraneales que provocan hipoperfusión crítica distal en el lugar de estenosis de alto grado, b) embolias arterio arteriales por lesiones aterotrombóticas que provocan oclusiones de los vasos intracraneales, c) embolismos sistémicos de origen cardíaco como prótesis valvulares, fibrilación auricular, trombos intracavitarios, miocardiopatía dilatada, infarto de miocardio reciente, conexiones intracardiacas, d) lipohialinosis de arterias perforantes que conduce a lesiones microangiopáticas lacunares. Entre las causas menos frecuentes se encuentran: disección de las arterias cervicales, vasculitis y trombosis secundarias a coagulopatías.⁸

Independientemente de su etiología, el ictus es una urgencia neurológica que requiere hospitalización para confirmar el diagnóstico, establecer su etiología e implementar la terapia más adecuada ya que por su perfil evolutivo puede empeorar por aumento de la intensidad en el trastorno neurológico focal o por la adición de nuevos síntomas (ictus progresivos), tener un curso regresivo (con tendencia a la mejoría) o no mostrar cambios en el déficit neurológico inicial (tiempo mínimo de 24 h en infartos del territorio carotídeo y 72 h en los del territorio vertebrobasilar) (ictus estables).^{8,14}

FACTORES DE RIESGO DE LA ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

Un factor de riesgo (FR) puede definirse como la característica biológica o hábito que permite identificar a un grupo de personas con mayor probabilidad que el resto de la población para presentar una determinada enfermedad a lo largo de su vida, sin que su presencia implique obligatoriamente una relación causa-efecto con la enfermedad. Su importancia estriba en que su identificación permite establecer medidas de control en los sujetos que no han padecido la enfermedad (prevención primaria), o si ya la han presentado prevenir o reducir las recurrencias (prevención secundaria).⁸

La presencia de varios FR en un mismo individuo aumenta su riesgo de modo exponencial. Por tanto, la comprensión y detección de estos es crucial para evaluar el riesgo vascular global, pieza clave en las estrategias de prevención de dichas enfermedades.^{14,15}

Aunque todos los FR favorecen el desarrollo de la aterotrombosis en los diferentes lechos vasculares, su contribución relativa en los distintos territorios es diferente. Teniendo en cuenta

que la enfermedad cerebrovascular, además de su elevada frecuencia, es responsable de una gran mortalidad y morbilidad, resulta esencial la política de prevención basada en la identificación y control de los FR.¹⁴

Los estudios epidemiológicos han permitido identificar un número de FR para que ocurra un primer ictus que pueden ser no modificables y modificables, cuya coexistencia aumenta el riesgo de ictus. Sin embargo, hay otros FR, cuya asociación está menos demostrada, a los cuales se les denomina FR potencialmente modificables (Tabla 1).¹⁴⁻¹⁶

Tabla 1. Factores de riesgo para la enfermedad cerebrovascular

No modificables	Modificables	Potencialmente modificables
ATI o ictus previos	Hipertensión arterial	Alcohol
Edad avanzada	Tabaquismo	Hiperhomocisteinemia
Factores genéticos	Diabetes mellitus	Anticonceptivos orales
Factores raciales y étnicos	Dislipidemias	Inflamación y concentraciones elevadas de proteína C reactiva
	Dieta y nutrición	Elevación de lipoproteína a (Lpa)
	Sedentarismo	Síndrome metabólico
	Obesidad	Estrés oxidativo
	Fibrilación auricular	
	Estenosis carotídea	
	Terapia reemplazo hormonal	
	Hiperagregación plaquetaria	

Factores de riesgo no modificables

Accidentes transitorios de isquemia e ictus previos: El principal FR para sufrir un ictus es haber padecido previamente otro ictus o un ATI, lo que define el estado de prevención secundaria. La probabilidad de eventos recurrentes es elevada, sobre todo dentro de los 30 d posteriores al evento y las personas que han sufrido un ATI tienen un riesgo mucho mayor de sufrir un ictus que la población general.¹⁷

En diversos estudios, el riesgo de ictus después de un ATI es del 12 % durante el primer año y un 6 % anual a partir de entonces, lo que presenta un riesgo acumulado del 35 % a los cinco años, por lo cual estos casos tienen siete veces más riesgo de padecer un ictus que la población general de su edad. Por otro lado, los pacientes que han presentado un ictus tienen un riesgo anual de presentar un nuevo ictus en el mismo territorio del 5 al 20 %, con una recurrencia estimada del 50 % a los cinco años.^{13,14}

La población que ha sufrido un ictus puede dividirse en tres grupos: a) sujetos con infarto cortical reducido y fuente embolígena aún activa, con riesgo anual de recurrencia clínica de hasta el 17 %, b) individuos con infarto cerebral por oclusión de la arteria cerebral media, en los que nuevos episodios embolígenos difícilmente pueden empeorar el cuadro clínico, que tienen una recurrencia anual del 6 % y c) casos con infarto lacunar por trombosis de una arteria perforante, los que tienen una recurrencia anual de un 9 %.^{12,17}

El riesgo de recurrencia de los sujetos con ATI que llegan al hospital es más bajo, quizás porque suelen ser de menor edad y suelen llegar a él cuando pasó la fase aguda, de más riesgo de recurrencia.¹⁷

Edad Constituye un FR independiente de la patología vascular isquémica y hemorrágica en paacientes de edad avanzada. La incidencia de ictus se duplica en cada década a partir de los 55 años, por lo que los efectos acumulativos de la edad sobre el sistema vascular y la naturaleza

progresiva de los FR de ictus durante un período prolongado aumentan sustancialmente el riesgo de ictus.^{15,16}

El ictus isquémico es más frecuente en hombres, excepto entre 35 y 45 años y en mayores de 85 años en que predomina ligeramente en las mujeres.

Factores genéticos La historia materna y paterna de ictus se ha asociado a un aumento del riesgo de ictus que pudiera estar mediado por herencia genética de FR de ictus hereditarios, aumento inherente de susceptibilidad a los FR, concurrencia familiar de estilos de vida o interacción de factores genéticos y ambientales.^{3,4}

Factores raciales y étnicos La incidencia de ictus y mortalidad por ictus en afroamericanos e hispanoamericanos es mayor que en euroamericanos. Los FR raciales y étnicos son difíciles de considerar aisladamente, por lo que los aumentos de incidencia de ictus en estas poblaciones pudieran atribuirse a hábitos de vida y a un menor control de los FR por razones culturales y potencial adquisitivo.^{3,4}

Factores de riesgo modificables

Hipertensión arterial (HTA) Constituye el FR más importante tanto para la isquemia como para la hemorragia cerebral, y se le encuentra en el 70 % de los pacientes con ictus.¹⁸⁻²⁰

Las evidencias que sustentan el beneficio de reducir la presión arterial en la prevención del ictus, en la insuficiencia cardíaca congestiva y en el fallo renal son convincentes. Los lineamientos de expertos recomiendan la reducción de la la presión sistólica/diastólica a < 140/90 mmHg, con límites más restringidos para algunos subgrupos de mayor riesgo, como los diabéticos (< 120/85 mmHg).¹⁸

La terapia antihipertensiva se asocia a una reducción de la incidencia de ictus (35 a 44 %). Un meta-análisis mostró que el uso a largo plazo de β -bloqueadores y diuréticos reduce el riesgo de ictus y diversos antihipertensivos han reducido el riesgo cardiovascular y de ictus en pacientes con HTA, con lo que se ha logrado el mejor control con la combinación de ≥ 2 antihipertensivos.²¹

Ya que el riesgo de ictus y ATI aumenta exponencialmente con la edad y la presión arterial elevada es el FR de ictus más potente, su control sistemático, estilo de vida sano y terapia farmacológica son esenciales para prevenir el ictus y el deterioro cognitivo en ancianos. No obstante, pese a la facilidad del diagnóstico y monitoreo de la presión arterial y de la eficacia de la terapia antihipertensiva, una gran proporción de sujetos tiene HTA no diagnosticada y controlada, situación más crítica en ancianos.²⁰

Como el riesgo de ictus aumenta con la presión arterial y muchos sujetos no logran alcanzar la deseada, se recomienda que incluso los normotensos sigan un estilo de vida sana para lograr presiones óptimas y reducir el riesgo de ictus.¹⁹

Ha sido referido que 7 600 000 de muertes prematuras (13,5 % del total), 92 000 000 de DALYs (años de vida diaria ajustada) (6,0 % del total), el 54 % de los ictus y el 47 % de EC son atribuibles a HTA, mientras el resto se produce en casos con control variable de la presión arterial y pre-hipertensión.¹⁸ Un estudio prospectivo que investigó los FR en 332 pacientes con un primer ictus isquémico encontró que la HTA fue el principal FR para cualquier tipo de ictus y la prevalencia de HTA en los casos con ictus fue de un 62 %.¹⁶

Tabaquismo Es otro importante FR tanto de la isquemia como de la hemorragia cerebral que prácticamente duplica el riesgo de ictus isquémico y aumenta entre 2 y 4 veces el riesgo de ictus hemorrágico. Los fumadores tienen un riesgo tres veces mayor de sufrir un ictus que los no fumadores, el cual aumenta de forma proporcional al número de cigarrillos diarios y es mayor en mujeres que en hombres. El riesgo para los fumadores de < 20 y ≥ 20 cigarrillos/d es de 3.3 y 5.6

comparado con los no fumadores, respectivamente, si bien los fumadores pasivos también tienen un riesgo aumentado de ictus.^{22,23}

El tabaquismo contribuye al riesgo aumentado de ictus mediante un aumento agudo del riesgo de generar un trombo en arterias de estrecho lumen y mediante sus efectos crónicos sobre el desarrollo de la aterosclerosis. El hábito de fumar aumenta la agregación plaquetaria, la concentración plasmática de fibrinógeno y otros factores de la coagulación, la presión arterial y disminuye la del colesterol transportado por lipoproteínas de alta densidad (HDL-C), lesiona el endotelio, contribuyendo a la progresión de la aterotrombosis.²³

Fumar un cigarrillo aumenta la frecuencia cardíaca, la presión arterial media y reduce la distensión arterial. Además de aumentar el riesgo de ictus trombótico y embólico, fumar triplica aproximadamente el riesgo del ictus criptogénico en individuos de bajo potencial aterosclerótico y cardioembólico.²⁴

La eliminación del tabaquismo reduce el riesgo de ictus y otros eventos vasculares a un nivel que se aproxima, sin llegar a alcanzar, al de los que nunca han sido fumadores. El riesgo atribuible al tabaquismo se reduce en sujetos de edad avanzada por la mayor contribución de otros factores.²³

Diabetes mellitus Aproximadamente 200 000 000 millones de individuos se encuentran actualmente diagnosticados de padecer diabetes tipo 2, cifra que se espera aumente a 366 millones en el 2030, por lo cual tal situación adquiere proporciones epidémicas y constituye un serio problema de salud actual y prospectivo, ya que la diabetes tipo 2 se asocia a un elevado riesgo de aterotrombosis y a una mayor coexistencia con otros FR aterogénicos como HTA, dislipidemia y obesidad.^{25,26}

La diabetes representa un FR independiente a sufrir ictus, debido a múltiples factores, como el aumento de procesos pro-inflamatorios aterogénicos y de factores trombogénicos (niveles de fibrinógeno, factor VII y factor VIII, reducción de actividad fibrinolítica, aumento de la agregación y adhesividad plaquetaria, hiperviscosidad sanguínea y disfunción endotelial. Ha sido demostrado que el riesgo a padecer un ictus tromboembólico en hombres diabéticos es el doble que en no diabéticos, independiente de otros FR. Los diabéticos tipo 2 tienen mayor riesgo que los de tipo 1.²⁷

La coexistencia de diabetes y HTA aumenta la frecuencia de complicaciones de la diabetes, incluida la de ictus. Los ictus lacunares por oclusión de arteriolas perforantes son más frecuentes en pacientes con diabetes e HTA, aunque el papel de la diabetes aislada es discutido. El programa de HTA sistólica en el anciano demostró que el tratamiento antihipertensivo en sujetos en que coexisten ambos factores redujo el riesgo de ictus por encima del 20 %. Resulta llamativo que mientras un estricto control de la HTA en diabéticos tipo 2 redujo significativamente la incidencia de ictus, un adecuado control glicémico durante nueve años no lo logró.²⁰

Las guías de tratamiento del ATI recomiendan mantener baja la presión arterial inferiores en los diabéticos (<130/85), con respecto a otros pacientes (<140/90). El riesgo relativo de ictus en hombres y mujeres diabéticos es de 1,8 y 3, respectivamente, siendo máximo en la quinta y sexta década de vida. La prevalencia de diabetes en pacientes con ateromatosis intracraneal es elevada, pero solo el 28 % de los diabéticos con ictus isquémico tienen una estenosis carotídea extracraneal relevante.¹⁸

Dislipidemias El papel que las dislipidemias y en particular la hipercolesterolemia (HC) (FR crucial de EC) desempeña en el ictus ha sido tema de controversia. La ausencia de correlación entre las concentraciones de colesterol total (CT) y la aparición de ictus en estudios de observación mantuvo durante años esta incertidumbre, ya que no se encontró una asociación consistente entre la CT y la incidencia de ictus, quizás por incluir ictus isquémicos + hemorrágicos en sus análisis.^{28,29}

Mejor establecida se encuentra la asociación entre bajas concentraciones del colesterol transportado por lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) e ictus isquémico, ya que este se reduce en un 47 % por cada mmol/L de aumento de HDL-C. Las partículas de HDL ejercen efectos antiaterogénicos por su papel en el transporte reverso del colesterol y sus efectos antiinflamatorios, antioxidantes y antitrombóticos, siendo lógico que cifras bajas aumenten el riesgo de ictus.^{30,31}

La asociación entre las concentraciones de colesterol transportado por lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) y el riesgo de ictus isquémico, sin embargo, no está consistentemente demostrada. Sin embargo, los resultados de los inhibidores de la HMGCoA reductasa (estatinas) en estudios de prevención coronaria secundaria representan las principales evidencias que vinculan riesgo de ictus y LDL-C, ya que han demostrado que la reducción de las concentraciones de las LDL-C reduce el riesgo de ictus.³²

El impacto clínico de las estatinas sobre el ictus no solo se relaciona con el descenso de LDL-C, sino con sus efectos pleiotrópicos vasculares: antiinflamatorios, antioxidantes, antiproliferativos y de mejoría endotelial.^{32,33}

Las evidencias del papel de otros hipolipemiantes en la prevención del ictus son más limitadas y contradictorias, y un meta-análisis de diez estudios (36 489 pacientes) mostró que con respecto al placebo los fibratos redujeron significativamente las concentraciones de CT, triglicéridos (8 % y 30 %, respectivamente) y aumentaron la de HDL-C (9 %), redujeron los infartos no fatales (22 %), pero no la mortalidad cardiovascular, los infartos fatales ni el ictus.³³

En general, la posible relación entre CT sérico, riesgo de ictus y su pronóstico es aún controvertida. Así, un estudio de cohorte en 787 442 pacientes demostró que concentraciones bajas de colesterol se asocian a un aumento de riesgo de ictus hemorrágico en sujetos con elevación de la enzima γ glutamil transpeptidasa, marcador de consumo de alcohol. Por otra parte, un estudio que investigó la asociación entre CT sérico y la mortalidad post-ictus isquémico en 490 pacientes ancianos demostró que la mortalidad fue mayor en aquellos con concentraciones bajas iniciales de CT, independiente de otros factores.³⁴

Además, un estudio en 889 pacientes con un primer ictus demostró que las iniciales de CT no influyeron en el grado de déficit neurológico inicial ni en la recuperación a los tres meses, y otro estudio en 652 pacientes (75 ± 10 años, 54 % mujeres) con ictus encontró un resultado más dispar, pues las concentraciones séricas de CT post-ictus se relacionaron inversa y casi linealmente con la severidad del ictus, de modo que mayores valores de CT se asociaban a ictus menos severos y menor mortalidad.³⁵

Dieta y nutrición Estudios epidemiológicos han mostrado que un elevado consumo de proteína animal y grasas saturadas se asocia a un aumento del riesgo de ictus, mientras dietas ricas en frutas y vegetales lo reducen.³⁶⁻³⁹

Por otra parte, mientras un elevado consumo de sodio se asocia a un riesgo aumentado de ictus, un consumo elevado de potasio produce el efecto contrario, lo que parece estar mediado por los efectos de este sobre la presión arterial. Los estudios clínicos han demostrado que la relación entre el consumo de sodio y esta es directa y progresiva, y que un aumento en el consumo de potasio reduce la presión arterial y que incluso cancela los efectos hipertensores del sodio.^{36,40}

Sedentarismo Las evidencias del papel del sedentarismo en la aparición del ictus y otros eventos severos vasculares se desprenden del efecto preventivo de la actividad física sistemática, la cual reduce el riesgo de muerte prematura, enfermedad cardiovascular e ictus (isquémico y hemorrágico) en ambos sexos.⁴¹

El efecto protector de la actividad física parece estar mediado, parcialmente, por su efecto sobre la reducción de la presión arterial, la diabetes y el sobrepeso. La actividad física también reduce los niveles plasmáticos de fibrinógeno, la actividad plaquetaria y eleva las cifras de HDL-C y la

sensibilidad a la insulina. Por ello, se deben realizar ejercicios moderados por unos 30 min o más la mayoría de los días.^{41,42}

Obesidad La obesidad se define en función del índice masa talla (BMI) (kg/m^2), de modo que cifras entre 25 y 29,9 kg/m^2 se definen como sobrepeso y valores $\geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ como obesidad. La obesidad abdominal, a su vez, se define por la medición de la cintura, de acuerdo a la cual existe obesidad abdominal si la cintura mide más de 102 cm en el hombre o más de 88 cm en la mujer, o por la razón cintura/cadera.⁴³

Lamentablemente, la prevalencia mundial de obesidad ha adquirido proporciones epidémicas y estudios prospectivos sustentan que un aumento de peso se asocia a un aumento de riesgo de ictus. En particular, estudios que investigaron el efecto de la obesidad definida según BMI y la obesidad abdominal encontraron que esta última tiene mayor valor predictivo del riesgo de ictus.^{43,44}

Fibrilación auricular (FA) Del 15-20 % de los ictus isquémicos son de origen cardioembólico, fundamentalmente por la FA presente en casi el 50 % de estos casos. En un 70 % de los pacientes la FA es no valvular, en el 20 % es valvular y en un 10 % no tiene causa cardíaca aparente. El riesgo de ictus en pacientes con FA no valvular es de un 5 % anual y aumenta con la edad así como con otros FR como HTA, diabetes o insuficiencia cardíaca. En cambio, la FA valvular se asocia con un riesgo 18 veces mayor. Cada año entre un 2 y un 4 % de casos con FA sin ATI o ictus previos sufre un ictus isquémico.^{45,46}

La presentación de FA aumenta con la edad y afecta a más del 5 % de los sujetos con ≥ 70 años, por lo que se estima que uno de cada cuatro ictus en pacientes con ≥ 80 años, se deben a la FA.¹⁶⁴

Los ictus asociados a la FA son en general de gran extensión y causan gran discapacidad, y la FA también se asocia a un aumento de la mortalidad total.⁴⁷

Estudios aleatorizados y controlados han establecido de modo convincente el valor de la terapia antitrombótica en la reducción del riesgo de ictus en pacientes con FA. Se ha comprobado que la warfarina produce una reducción de un 60 % y la aspirina de un 20 %. El umbral de riesgo absoluto para indicar anticoagulantes depende del riesgo de hemorragia, de las preferencias del paciente y del acceso a un monitoreo preciso y confiable del nivel de anticoagulación.⁴⁸

La estratificación del riesgo es lo primero a definir, ya que la mayoría de los pacientes < 75 años con FA y sin ATI o ictus previos tienen un riesgo relativamente bajo (1 a 2 % por año) si consumen aspirina, por lo cual no se beneficiarían con la terapia anticoagulante, si bien pacientes con FA cuyo riesgo de ictus sea > 4 % deben recibir anticoagulantes, de no existir contraindicaciones.⁴⁹

Varios estudios muestran que solo la mitad de los pacientes con FA reciben warfarina, utilizándose menos aún en ancianos con FA, pues aunque el riesgo de ictus por FA aumenta con la edad, los sujetos de 75 años o más presentan un riesgo duplicado de complicaciones hemorrágicas. Aun así, si el riesgo de ictus isquémico sin warfarina es mayor que el riesgo de sangrado debe utilizarse terapia anticoagulante.⁴⁸

Estenosis carotídea asintomática La aterosclerosis carotídea es un FR de ictus isquémico, de modo que el riesgo de ictus aumenta con el grado de estenosis arterial. El ictus se puede considerar la manifestación clínica de una enfermedad subyacente y aunque el número de sus posibles etiologías es variado, aproximadamente un 40 % de los infartos cerebrales son secundarios a arterioesclerosis de los tres primeros centímetros de la arteria carótida interna.⁵⁰

La frecuencia de estenosis carotídea aumenta con la edad. Un estudio detectó que el 7 % de los hombres y el 5 % de las mujeres de más de 65 años presentan estenosis carotídea, con un 1,2 % y un 1,1 % de estenosis relevantes (75 % y 99 %, respectivamente), y otro encontró estenosis ≥ 50 % en un 9 % de los hombres y un 7 % de mujeres entre 66 y 93 años; de los cuales un 2 % y un 0,7 % presentaban estenosis de entre un 81 % y un 100 %, respectivamente. Un estudio en sujetos

entre 70 y 100 años funcionalmente sanos mostró un 4 % de estenosis carotídea ≥ 75 % en ambos sexos.⁵¹

Estudios epidemiológicos han mostrado que el riesgo anual de ictus en personas con aterosclerosis carotídea ≥ 50 % está entre un 1 % y un 3.4 %. En un estudio de cohorte en 500 pacientes seguidos durante veinte y tres meses se encontró que los eventos isquémicos cerebrales (ATI, ictus) fueron más frecuentes en hombres y en pacientes con estenosis severa (> 75 %).⁵²

Terapia de reemplazo hormonal Estudios de observación habían sugerido que la terapia de reemplazo hormonal (TRH) era beneficiosa en la prevención de la enfermedad cerebrovascular y en la severidad del ictus, pero los lineamientos de expertos mantenían que su impacto sobre el riesgo del ictus era neutro por no existir estudios controlados que lo sustentasen. Evidencias posteriores de estudios aleatorizados y controlados con placebo realizados en los últimos años han cambiado drásticamente el panorama al conducir a un uso reducido de la TRH, debido a un aumento documentado de eventos trombóticos e ictus fatales.⁶⁷⁻⁷⁰

Hiperagregación plaquetaria La contribución de la hiperagregación plaquetaria como FR de ictus se relaciona con el papel de las plaquetas en el desarrollo de la trombosis y la síntesis aumentada de tromboxano A₂ (TXA₂) en pacientes con síndromes cerebrales isquémicos, si bien no siempre se incluye como FR de ictus debido a que el número de estudios que evalúan la agregación como tal es reducido, ya que no es un ensayo de rutina y porque es consecuencia de otros FR (diabetes, dislipidemias). Sin embargo, además de existir asociación entre hiperagregación plaquetaria e ictus, la evidencia que sustenta la reducción del riesgo de ictus por los antiagregantes plaquetarios no solo es convincente, sino que aún hoy representa la estrategia de primera línea en el manejo del ictus.^{55,56}

Factores de riesgo potencialmente modificables

A continuación se resumen algunos FR de ictus potencialmente modificables cuyas evidencias son menos convincentes que los referidos anteriormente, y se presenta los que cuentan con más evidencias.

Alcohol El abuso del alcohol aumenta el riesgo de todos los tipos de ictus, con efecto marcado y dosis dependiente sobre el riesgo de ictus hemorrágico.⁵⁷

En el caso del ictus isquémico ha sido sugerido que bajas dosis de alcohol podrían tener un efecto protector por el aumento de las concentraciones de HDL-C y la reducción de la agregación plaquetaria. Sin embargo, a dosis elevadas el alcohol aumenta el riesgo de ictus al provocar HTA, hipercoagulación, arritmias cardíacas, disminución del flujo sanguíneo cerebral y mayor predisposición a la FA.⁵⁸

La cantidad y el tipo de alcohol consumido tienen influencia en el riesgo de ictus, ya que el consumo de 3 a 5 vasos diarios de vino, no de cerveza, redujo la mortalidad por ictus, y el consumo leve o moderado de vino redujo el riesgo del primer ictus, apreciaciones confirmadas por un meta-análisis.⁵⁹

Hiperhomocisteinemia La homocisteína es un aminoácido derivado de la metionina de la dieta considerado como FR aterosclerótico emergente. La hiperhomocisteinemia se debe a una alteración del metabolismo de la metionina por deficiencia de la sintasa de cistationina.^{60,61}

Elevadas concentraciones séricas de homocisteína representan un riesgo aumentado de ictus. Un meta-análisis de 72 estudios mostró que una reducción de homocisteína de 3 $\mu\text{mol/L}$ se asociaba a una disminución del riesgo de ictus de un 19 % y que un aumento de homocisteína de 5- $\mu\text{mol/L}$ aumentaba el riesgo coronario y de ictus, y que una reducción de 3- $\mu\text{mol/L}$ reducía ambos (16 %

y 24 %, respectivamente) y el Estudio de Framingham encontró que la concentración elevada de homocisteína es un FR independiente de nuevos ictus en pacientes ancianos.⁶¹

Anticonceptivos orales Las evidencias del aumento de riesgo de ictus por el uso de anticonceptivos orales se asocian a elevadas dosis ($\geq 50 \mu\text{g}$ de estradiol), mientras que con bajas dosis no se ha encontrado un aumento del riesgo.⁶²

Los datos de los meta-análisis son contradictorios y los efectos sobre el ictus hemorrágico menos documentados, aunque parecen menores que sobre el ictus isquémico, excepto en ancianas en las cuales el riesgo de ictus hemorrágico fue mayor. Algunos grupos de mujeres que consumen anticonceptivos orales parecen estar en mayor riesgo que otros, tales como las mayores de 35 años, fumadoras, hipertensas, diabéticas o aquellas con eventos tromboembólicos previos. No obstante, el riesgo absoluto de ictus por el consumo de bajas dosis de anticonceptivos orales es muy bajo.⁶³

Inflamación y proteína C reactiva (PCR) La aterosclerosis, factor etiológico de la mayoría de las causas de ictus, es una inflamación crónica iniciada por agentes que dañan la superficie endotelial. Los FR que propician la alteración de la integridad del endotelio aumentan la posibilidad del desarrollo de la trombosis y el ictus.^{1,2}

La proteína C reactiva (PCR) es un componente inmunitario, mediador de la actividad del complemento, que aumenta en respuesta a estímulos inflamatorios y que incrementa la producción de moléculas de adhesión y de la liberación de citoquinas y factores trombogénicos. Numerosos estudios de cohorte han relevado una fuerte asociación entre las concentraciones elevadas de PCR y los eventos cardiovasculares y cerebrovasculares, con un aumento del riesgo e ictus en hombres y mujeres sanos entre dos y tres veces, respectivamente.⁶⁴

Elevación de lipoproteína a (Lpa): La Lpa, proteína compleja con propiedades proaterogénicas y protrombóticas, presenta similitud con la estructura de la LDL, por lo que aumenta la deposición de colesterol en las arterias, promoviendo la aterogénesis, y también con la del plasminógeno, inhibiendo su activación, por lo que se ha propuesto como FR emergente de EC.⁶⁵

Un meta-análisis de veintisiete estudios (seguimiento promedio 10 años) reveló que pacientes con altas concentraciones de Lp(a) presentan un aumento del riesgo coronario de un 60 % con respecto a los que las tienen bajas. Existen evidencias de que un aumento de la Lp(a) puede propiciar el ictus isquémico, si bien no del todo consistentes. Un estudio prospectivo en 5888 pacientes con más de 65 años encontró un aumento del riesgo de ictus asociado a mayores cifras de Lp(a) en hombres, pero no en mujeres, así como ha sido demostrado que la aspirina, terapia estándar en la prevención de la recurrencia de ictus, es capaz de reducir las concentraciones de (Lp)(a) elevadas post-ictus.⁶⁶

Síndrome metabólico Representa un conjunto de alteraciones del metabolismo de la glucosa y la insulina, la obesidad y la distribución de grasa abdominal, dislipidemia y HTA, que se asocia a un aumento de la enfermedad cardiovascular. Estudios de cohorte han demostrado que el síndrome metabólico aumenta el riesgo de cualquier tipo de ictus y del isquémico, por lo cual el manejo y prevención de este síndrome debe incorporarse en la estrategia de prevención del ictus.⁶⁷

Estrés oxidativo El cerebro es particularmente vulnerable al estrés oxidativo debido a las elevadas concentraciones de ácidos grasos poli-insaturados que presenta, muy susceptibles de experimentar peroxidación lipídica, a que consume gran cantidad de oxígeno para la producción de energía y a que presenta menos mecanismos de defensa antioxidante con respecto a otros órganos. De las células cerebrales, las neuronas resultan particularmente susceptibles a los ataques oxidativos radicalarios debido a que poseen bajos niveles de glutatión reducido.⁶⁸

La interrupción del flujo cerebral al cerebro durante los eventos isquémicos da lugar a una pérdida de energía y muerte necrótica celular, lo que inicia una respuesta inmune, con activación de las células inflamatorias y generación de especies reactivas de oxígeno que tienden a estimular la liberación de citoquinas, producción de las moléculas de adhesión, movilización y activación de leucocitos, plaquetas y endotelio.⁶⁹

Otras evidencias sobre el papel del estrés oxidativo en el ictus asocian bajas concentraciones de paraoxonasa, una esterasa/lactonasa asociada a las HDL implicada en su función antioxidante y anti-inflamatoria con el ictus, ya que pacientes con ictus presentan concentraciones reducidas de actividad paraoxonasa y HDL-C en comparación con los controles, sugiere que una disminución en la actividad de esta enzima podría ser considerada un FR de ictus isquémico. Otro estudio mostró resultados consistentes, ya que la actividad paraoxonasa plasmática en pacientes con ictus fue menor y las concentraciones de hidroperóxidos lipídicos mayores que en voluntarios sanos y un análisis de regresión mostró una correlación significativa entre la actividad paraoxonasa, hidroperóxidos lipídicos y severidad del déficit neurológico, por lo que tales datos sustentan el papel del estrés oxidativo y de deficiencias en los mecanismos antioxidantes en el ictus.^{70,71}

No obstante, pese a estas relaciones, persiste la controversia de la utilidad de los antioxidantes en la prevención y manejo de las enfermedades vasculares, incluidas las cerebrovasculares, ya que los resultados de grandes estudios de prevención han sido negativos, en contraste con los datos favorables de los estudios experimentales y epidemiológicos, concluyéndose que deben realizarse nuevos estudios en poblaciones seleccionadas para llegar a conclusiones más definitivas.⁷²

Manejo y prevención de la enfermedad cerebrovascular

El manejo de la enfermedad cerebrovascular o ictus se centra en su prevención y recuperación. La prevención secundaria es la piedra angular para prevenir el ictus recurrente y sus secuelas, mientras que la prevención primaria se dirige a la población geriátrica sin antecedentes de ictus o ATI, pero con FR de ictus.⁷³⁻⁷⁵

La prevención secundaria del ictus se basa en adoptar hábitos de vida saludables, controlar los FR modificables e indicar el adecuado tratamiento farmacológico. El objetivo principal se centra en prevenir el ictus recurrente, reducir su mortalidad y sus secuelas neurológicas. No obstante, la prevención primaria del ictus es también importante, ya que > 70 % de los ictus ocurren en sujetos sin eventos previos. El control de la HTA, la diabetes, la HC y la obesidad, el cese del tabaquismo, la reducción del consumo de alcohol y la práctica de actividad física sistemática son aspectos clave de esta estrategia.⁷³

Dentro de la terapia farmacológica (Tabla 2), el uso de antiagregantes plaquetarios, en particular de la aspirina, es aún el pilar de la prevención y manejo del ictus isquémico, aunque se incorporan terapias combinadas que proporcionan un mecanismo múltiple para ampliar la inhibición de la agregación y lograr mayor eficacia antitrombótica, mientras en el cardioembólico también se indican anticoagulantes.⁷³⁻⁷⁷ No obstante, el uso de alternativas se encuentra por debajo de sus potencialidades en la práctica clínica, ya que en pacientes que habían sufrido ictus isquémicos la frecuencia de ictus recurrentes en el primer año duplicó la de eventos coronarios, pero solo 61,3 % consumía antiagregantes (47,8 % aspirina, 13,5 % otros antiagregantes); solo 31,3 %, 57 % y 81,5 % de los dislipidémicos, diabéticos e hipertensos, respectivamente, estaban tratados, y solo 52.6 % de los casos con fibrilación auricular consumía warfarina.^{78,79}

Tabla 2. Terapia farmacológica para el tratamiento de la enfermedad cerebrovascular

Tratamiento plaquetarios	con antiagregantes	Aspirina, tienopiridinas (ticlopidina, clopidogrel), dipyridamol, antagonistas de los receptores a la glicoproteína IIb/IIIa, terapias combinadas
Tratamiento anticoagulante		warfarina
Tratamiento trombolítico en el ictus agudo		Inhibidor de la activación tisular del plasminogeno rt-PA
Otros		Estatinas, Policosanol

Antiagregantes plaquetarios en el manejo y prevención de la enfermedad cerebrovascular

La trombosis arterial se desarrolla sobre lesiones ateroscleróticas vulnerables, en condiciones asociadas a flujo sanguíneo alterado y daño vascular, por lo cual los antiagregantes plaquetarios son la terapia de opción para la prevención de eventos aterotrombóticos y representan la quintaesencia de la prevención secundaria del ictus, fundamentalmente el de origen no cardioembólico, e incluso en la prevención primaria en pacientes de alto riesgo.⁸⁰

Las primeras evidencias convincentes del uso de antiagregantes plaquetarios para prevenir el riesgo de ictus surgen de un meta-análisis (29 000 pacientes con historia de ictus, ATI, IM o angina inestable incluidos en veinticinco ensayos) que mostró una reducción del riesgo relativo (25 %) de eventos vasculares (ictus, IM, muerte de causa vascular) independiente del medicamento y las dosis. Otro meta-análisis (135 000 pacientes tratados, 75 000 controles) demostró que la reducción del Riesgo Relativo (RR) de sufrir un ictus recurrente, evento vascular o muerte vascular en los tratados fue de un 23 %, un 25 % y un 17 %, respectivamente, siendo efectivo en hombres y mujeres, hipertensos y normotensos, diabéticos y no diabéticos, y sin diferencia entre dosis altas (500-1500 mg/d) y moderadas (75-325 mg/d) de aspirina.^{81,82}

Aspirina. La aspirina inhibe la función plaquetaria bloqueando irreversiblemente las dos isoformas de la ciclooxygenasa (COX-1 y COX-2), enzima que cataliza la conversión del ácido araquidónico (AA) en PGH₂, precursor de PGD₂, PGE₂, PGF_{2α} prostaciclina (PGI₂) y TXA₂, por lo cual inhibe tanto la formación de TXA₂ (vasoconstrictor y proagregante), como la de PGI₂ (vasodilatador y antiagregante). Sin embargo, mientras el TXA₂ se forma fundamentalmente a partir de la COX-1 plaquetaria y es muy sensible a la inhibición por aspirina, la PGI₂ vascular se forma por la COX-1 y COX2, siendo esta última poco sensible a bajas dosis de aspirina. La acción de la aspirina sobre el TXA₂ y la PGI₂ es la base del *dilema de la aspirina* relacionado con la selección de la dosis adecuada: dosis bajas reducen las concentraciones de TXA₂, inhibiendo la agregación y la vasoconstricción, sin afectar la vasodilatación y antiagregación mediadas por PGI₂.⁸³

La aspirina inhibe la agregación al ácido araquidónico, colágeno y epinefrina. Como las plaquetas no regeneran la COX-1, el efecto de la aspirina se mantiene durante su tiempo de vida (8 a 10 días). Tras suspender la terapia, la hemostasis normal retorna cuando el 20 % de las plaquetas logra una actividad normal de COX-1. El efecto de la aspirina sobre COX-1 en plaquetas es 50 a 100 veces mayor que sobre COX-2, por lo cual sus efectos antiagregantes requieren dosis menores que sus efectos analgésicos y anti-inflamatorios. Ya que el 10 % de las plaquetas circulantes se reemplazan cada 24 h, a los cinco o seis días de ingerir una dosis de aspirina el 50 % de las plaquetas funciona normalmente, por lo que un efecto antiagregante mantenido requiere su consumo diario. Con dosis únicas, se requieren ≥160 mg de aspirina para lograr la inhibición máxima de la agregación en 30 min. La dosis idónea de aspirina en la prevención vascular debe ser tan baja como sea posible para reducir los efectos adversos (EA) gastrointestinales.⁸⁴

En ausencia de contraindicaciones, el tratamiento inmediato con 160 mg de aspirina es apropiado en todos los eventos isquémicos agudos cerebrales, cardíacos o periféricos, y 75-150 mg/d es la

dosis a largo plazo. Se ha sugerido, no obstante, que la aspirina es menos efectiva en inhibir la agregación plaquetaria post-ictus o ATI en mujeres que en hombres y en diabéticos.^{85,86}

Las plaquetas de los diabéticos, además de producir TXA₂ en exceso, aumentan su adhesión por vías no PG-dependientes mediadas por el receptor adenosindifosfato (ADP) y el enlace del fibrinógeno al complejo glicoproteína (GP)IIb/IIIa. Por tanto, no todas las funciones plaquetarias involucradas en la trombosis son sensibles a la inhibición de la COX-1 por aspirina, como ocurre con la agregación al ADP. Además, los diabéticos presentan altas concentraciones de fibrinógeno que aumentan su unión a las plaquetas vía receptor GPIIa/IIIb y desencadena aglutinación plaquetaria independiente de la vía del TxA₂. Por tanto, es más difícil lograr un efecto antitrombótico en diabéticos, lo cual aplica también a la aspirina.⁸⁷

Es posible, sin embargo, que los diabéticos, al igual que los no diabéticos, presenten "*resistencia a la aspirina*," concepto definido para cada individuo bajo terapia con aspirina que sufra un evento vascular, y que implica que uno de cada ocho pacientes de alto riesgo bajo terapia con aspirina pueda desarrollar un evento aterotrombótico en dos años. En realidad, similar concepto podría aplicarse al consumo de β -bloqueadores, diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina –IACE- o estatinas, e incluso al consumo concomitante de estos tratamientos. Sin embargo, como la recurrencia de ictus resulta muy elevadas, es de interés delimitar los no respondedores al tratamiento estándar (aspirina) para abordar otras opciones. En tal sentido, cerca de un 11% de pacientes con ictus no responden a la acción antiagregante de la aspirina y presentan un deterioro neurológico temprano asociado a un mal pronóstico post-ictus.^{88,89}

Los principales EA de la aspirina son gastrointestinales (náuseas, ardor, dolor estomacal) y episodios de sangrado (60 a 70 %), cuyo riesgo absoluto es de 1 a 2 personas/1000 tratadas por año.^{80,82,84,87}

En resumen, la aspirina se mantiene como estándar de oro de la terapia antiagregante, por su eficacia, costo y por evidencias de más de cien estudios aleatorizados que establecen su eficacia y seguridad en la prevención de eventos aterotrombóticos, aunque existan aspectos en debate como su dosis óptima en la profilaxis cerebrovascular; el umbral de su uso en la prevención primaria; la aparente resistencia sexo-dependiente y la denominada "*resistencia*" a la aspirina. Sin embargo, sus beneficios mencionados, su nuevo uso en la prevención del cáncer colorectal y el renovado interés de su uso como analgésico/anti-inflamatorio en pacientes con osteoartritis y alto riesgo cardiovascular, dado el aumento de riesgo cardiovascular por los inhibidores de la COX-2 y el aumento de eventos gastrointestinales serios con otros inhibidores de la COX-1 sin los beneficios de la aspirina, auguran un futuro aún joven para este medicamento con más de cien años en el mercado.^{88,89,90-92}

Tienopiridinas ticlopidina y clopidogrel. Estos medicamentos inhiben selectivamente la agregación plaquetaria al ADP, pero no al ácido araquidónico y pueden inhibir la agregación inducida por bajas dosis de trombina y colágeno a consecuencia del bloqueo de la amplificación de la respuesta plaquetaria a otros agonistas mediada por ADP.⁹³

La ticlopidina es tan efectiva como la aspirina en la prevención secundaria del ictus, pero mucho más cara y menos segura, ya que produce neutropenia, trombocitopenia, anemia aplásica y púrpura trombótica trombocitopénica.⁹⁴

El clopidogrel (300 a 600 mg/d) inhibe la agregación plaquetaria al ADP a las 2 h, con un máximo (40 % de inhibición) a las 6 h, estable por 48 h. Una dosis única de 50 mg/d produce una inhibición de un 12 %, y repetida por 4 a 7 d produce una inhibición mayor (50 a 70 %), similar a lo que ocurre con la aspirina.^{95,96} La introducción del clopidogrel en el mercado fue inusual, con pocos estudios Fase II y uno Fase III (CAPRIE) que demostró beneficios muy modestos (10 %) vs. aspirina en la prevención secundaria del ictus. Al considerar el costo del tratamiento y la cantidad de datos que sustentan el uso de la aspirina, se concluyó que el clopidogrel no debe sustituirla en la prevención del ictus, sino que debe reservarse para pacientes alérgicos,

intolerantes o que bajo tratamiento sistemático con aspirina hayan sufrido eventos aterotrombóticos.⁹⁷

Pese a sus supuestas ventajas con respecto a la resistencia a la aspirina, hoy se reporta considerable falta de respuesta al clopidogrel, por lo cual se han desarrollado nuevos antagonistas al receptor del ADP (prasugrel, ticagrelor, cangrelor, elinogrel), de acción más rápida y estable, de los cuales el más estudiado es el prasugrel.⁹⁸ Sin embargo, su ventaja en reducir los eventos isquémicos se acompaña de un aumento de los eventos de sangrado en casos con historia de ictus y ATI, peso < 60 kg y edad mayor que 74 años, por lo cual su beneficio clínico neto no se encuentra establecido.⁹⁹

Las tienopiridinas muestran menor riesgo de hemorragia gastrointestinal que la aspirina, pero mayor de diarrea, erupción y alteraciones hematológicas. Al igual que la ticlopidina, el clopidogrel (50 a 100 mg/d) prolonga el tiempo de sangrado.⁹³⁻⁹⁵

Dipiridamol. El dipiridamol inhibe la fosfodiesterasa que convierte el AMP cíclico (AMPC) en 5-AMP, aumenta las concentraciones intraplaquetarias de AMPC y reduce la activación de segundos mensajeros citoplasmáticos, inhibiendo la función plaquetaria. Además, el dipiridamol estimula la síntesis de PGI₂ e inhibe la formación de TXA₂ lo que le confiere efectos antiagregantes y vasodilatadoras. Su efecto es de corta duración y se requieren dosis repetidas preparaciones de liberación sostenida para inhibir la agregación plaquetaria por 24 h. Formulaciones convencionales presentan pobre biodisponibilidad y variable absorción, lo que refuerza la necesidad del dipiridamol de acción sostenida.¹⁰⁰

El estudio ESPS-2 (6602 pacientes con ATI ictus previos) demostró que el dipiridamol (200 mg bid), la aspirina (25 mg bid) y la terapia aspirina + dipiridamol redujeron significativamente el riesgo relativo de ictus vs placebo (16 %, 18 % y 37 %, respectivamente) y que la terapia combinada fue superior a las monoterapias. La reducción del riesgo relativo de ictus no fatal + IM + muerte vascular con la terapia combinada (24 %), no fue mayor, sin embargo, que con aspirina (13 %) o dipiridamol (15 %). Los episodios hemorrágicos fueron mayores con aspirina que con dipiridamol.¹⁰¹ Un meta-análisis de estudios aleatorizados (11 459 pacientes) demostró que el dipiridamol redujo el riesgo relativo de ictus isquémico recurrente y fatal vs el grupo control.¹⁰²

Antagonistas de los receptores a la glicoproteína IIb/IIIa. Dada la redundancia de las vías implicadas en la agregación plaquetaria es lógico que la eficacia clínica de la aspirina y las tienopiridinas sea parcial, ya que inhiben la agregación mediada por TXA₂ (aspirina) o ADP (ticlopidina, clopidogrel) sin afectar de modo relevante la agregación a otros agonistas. Ya que la integrina α IIb β 3 glicoproteína IIb/IIIa de la superficie de la plaquetas representa la etapa final común de la agregación plaquetaria, sus antagonistas (abciximab) son efectivos agentes antiplaquetarios que se administran por infusión endovenosa continua (72 h) que produce un bloqueo persistente $\geq$ 50 % de los receptores. Los EA inducidos por estos agentes (trombocitopenia, 1.6 %, trombocitopenia aguda severa, 0.6 %) son relevantes, por lo cual su lugar en la terapia es restringido, y no se le emplea en la prevención del ictus.^{103,104}

Terapias combinadas de agentes antiagregantes.

Las vías implicadas en la agregación plaquetaria y el modo de acción de los tratamientos recomendados en prevención vascular (aspirina, ticlopidina, clopidogrel, dipiridamol) justifican que ninguno produzca una inhibición total, por lo que se investiga terapias combinadas con antiagregantes que actúen por diferentes mecanismos. Un meta-análisis (veinticuatro estudios, 42 688 pacientes) demostró que todos los tratamientos (aspirina, aspirina + dipiridamol, tienopiridinas, aspirina+tienopiridinas) fueron más efectivos que el placebo, y que la terapia aspirina+dipiridamol fue más efectiva que las tienopiridinas y la aspirina en prevenir los eventos vasculares post-ATI o ictus.¹⁰⁵⁻¹⁰⁹

-Terapia combinada aspirina + clopidogrel. La aspirina y el clopidogrel inhiben la agregación plaquetaria por diferentes mecanismos, pero aunque estudios experimentales demostraron efectos antiplaquetarios sinérgicos de la terapia combinada con ambos, los estudios clínicos no han demostrado que sus beneficios en la prevención del ictus recurrente sobrepasen sus riesgos. El estudio MATCH no mostró ventajas significativas de la terapia aspirina + clopidogrel vs el clopidogrel en reducir eventos vasculares en pacientes con ATI o ictus isquémico, y demostró un aumento del riesgo de eventos hemorrágicos (1.3 %).¹¹⁰⁻¹¹²

Un meta-análisis de ocho estudios (91 744 pacientes) demostró que la terapia aspirina + clopidogrel redujo el riesgo combinado de muerte, IM e ictus vs. aspirina en solo un 15 %, pero en los estudios de más de un mes casi duplicó los episodios hemorrágicos versus la aspirina. Así, la terapia combinada aspirina + clopidogrel no se recomienda en la prevención secundaria del ictus isquémico, sino que debe evitarse.¹¹²

-Terapia combinada aspirina + dipiridamol. El uso de la terapia aspirina + dipiridamol de liberación sostenida en prevenir el ictus recurrente post-ATI o ictus isquémico no-cardioembólicos recientes está sustentado en evidencias convincentes.¹¹³

Un meta-análisis que incluyó los datos de los estudios que compararon aspirina + dipiridamol vs aspirina, incluso el ESPRIT (3800 pacientes tratados con aspirina + dipiridamol, 3812 con aspirina), encontró que la terapia combinada fue más efectiva que la aspirina en reducir los ictus recurrentes en pacientes con ATI o ictus isquémicos, sin diferencias según edad, sexo, HTA, diabetes, dosis de aspirina. Otro meta-análisis (11 459 pacientes) demostró que la terapia aspirina + dipiridamol redujo el riesgo relativo de ictus isquémico recurrente vs. aspirina, dipiridamol y grupo control y otro mostró una reducción significativa del riesgo relativo de ictus en casos con ATI o ictus previos tratados con aspirina + dipiridamol vs. aspirina, por lo que se concluye que esta terapia combinada es más efectiva que la aspirina en prevenir el ictus y otros eventos vasculares en pacientes con ATI o ictus. Además, la terapia con 25 mg de aspirina + 200 mg de dipiridamol de acción sostenida (bid) es más económica que el clopidogrel.¹¹⁴⁻¹¹⁶

Tratamiento anticoagulante en la prevención de la enfermedad cerebrovascular

Los pacientes con FA y con ATI o ictus previos sin otros FR muestran una frecuencia anual de ictus del 5.9 %, lo que sustenta indicar warfarina a todos estos casos, de no existir criterios de contraindicación. Por otra parte, todo paciente con válvulas cardíacas artificiales, aunque no presente FA, requiere anticoagulantes. Ha sido demostrado que la warfarina reduce el riesgo de ictus en pacientes con FA en un 60 %. El umbral de riesgo absoluto para indicar anticoagulantes depende del riesgo de hemorragia y del acceso a un monitoreo preciso y confiable del nivel de anticoagulación.¹¹⁷

La mayoría de los casos < 75 años con FA y sin ATI o ictus previos tienen un riesgo relativamente bajo (1 a 2 % por año) si consumen aspirina, por lo cual no se beneficiarían con la terapia anticoagulante, si bien pacientes con FA cuyo riesgo de ictus sea > 4 % deben recibir anticoagulantes, de no existir contraindicaciones. La HTA mal controlada y el uso concomitante de aspirina y anti-inflamatorios no esteroideos son FR del sangrado por anticoagulación, mientras el control de la HTA en pacientes con FA, pues reduce el riesgo de ictus isquémico y hemorragia intracerebral.^{118,119}

Tratamiento trombolítico en la enfermedad cerebrovascular

Inicialmente, se pensó que la eficacia del tratamiento trombolítico en la fase aguda del ictus isquémico podría resolver el trombo que ocluye la arteria cerebral responsable, reducir el daño cerebral y mejorar el pronóstico. Sin embargo, esta terapia produce cuadros hemorrágicos

intracraneales y en la práctica los avances son limitados, pese al número de ensayos clínicos que han evaluado el papel de los agentes trombolíticos en el tratamiento de la fase aguda del ictus.¹²⁰

Los fibrinolíticos son el pilar principal de la terapia farmacológica para el ictus agudo. La primera generación de trombolíticos comprende a la estreptoquinasa y la uroquinasa, ambos son efectivos en la lisis del coágulo, pero no son específicos para la fibrina y no se usan en el tratamiento del ictus isquémico agudo.¹²¹

Por otra parte y teniendo en cuenta los resultados de los estudios realizados y las recientes recomendaciones de la AHA/ASA⁴ la administración del alteplase (activador tisular del plasminógeno recombinante –rtPA-) constituye el estándar terapéutico actual para el tratamiento de la fase aguda del ictus isquémico, el cual debe administrarse dentro de las 4,5 h post-inicio de síntomas y en servicios especializados (más allá de la ventana terapéutica original de 3 h), por lo cual solo se utiliza en un bajo porcentaje de casos (10 %), sin que existan otros trombolíticos de uso sustentado.^{121,122}

Por ello, pese a todas las investigaciones, tiempo y dinero invertido, el tratamiento del ictus agudo requiere del desarrollo de nuevas generaciones de agentes trombolíticos seguros y más eficaces.¹²⁰⁻¹²²

Estatinas y prevención de la enfermedad cerebrovascular

Estudios de prevención coronaria secundaria con estatinas colateralmente demostraron sus efectos en reducir el riesgo relativo de ictus. El estudio de las 4S demostró que la simvastatina (20 a 40 mg/d, 5 años) redujo el riesgo relativo de ictus (30 %) y de ictus + ATI (28 %) vs. placebo y los estudios CARE, LIPID, HPS y GREACE revelaron que la terapia a largo plazo con pravastatina 40 mg/d o simvastatina 40 mg/d redujo el riesgo relativo de ictus (31 %) vs. placebo. El estudio SPARCL, en pacientes con ictus o ATI recientes, mostró que la atorvastatina 80 mg/d redujo el riesgo relativo de ictus isquémico vs placebo, pero aumentó modesta, pero significativamente el de ictus hemorrágico. Los estudios de prevención coronaria primaria (WOSCOPS, AFCAPS/TexCAPS, ALLHAT-LLT, PROSPER), no mostraron reducción del riesgo relativo de ictus. Un meta-análisis del efecto de las estatinas en la prevención del ictus mostró un riesgo relativo de sufrir ictus o eventos cerebrovasculares (ATI + ictus) no hemorrágicos de 0.84 y 0.81, respectivamente, sin efectos significativos sobre el ictus hemorrágico ni sobre la mortalidad por ictus. Similares conclusiones se obtuvieron en otra revisión. No obstante, otro tema de atención es qué dosis usar, ya que dosis altas, eficaces en reducir el ictus (18 %), se asocian a aumentos del riesgo relativo de miopatía y transaminasas elevadas.¹²³⁻¹²⁵

El número de casos necesarios de tratar (NNT) para prevenir anualmente un ictus con una estatina, sin embargo, es grande: (588 en los estudios CARE y LIPID, 3333 en el WOSCOPS).¹²⁶

El estudio SPARCL demostró que la mayor dosis de atorvastatina (80 mg/d) reduce el riesgo de ictus, mientras el estudio CARDS demostró que una dosis baja (10 mg/d) administrada 3.9 años redujo los ictus no hemorrágicos (50 %) y totales (48 %) en diabéticos sin enfermedad macrovascular.¹²⁷ Por ello, el director del estudio SPARCL sugirió administrar atorvastatina tras un ictus ó ATI.¹²⁸

Meta-análisis de los efectos de las estatinas en ancianos (51 351 casos) mostraron una reducción (15 %) de la mortalidad total y de todos los ictus (24 %) vs. placebo.^{129,130} Por lo que se considera útil el consumo de aspirina + estatinas para reducir el ictus recurrente.¹³¹

Otra revisión plantea lo contrario, ya que no considera convincentes las evidencias que sustentan el uso de estatinas en la prevención coronaria en mujeres y ancianos, pues algunos estudios no mostraron beneficios en estos grupos y otros mostraron aumentos de la mortalidad total y por cáncer. En el estudio PROSPER la pravastatina no mostró beneficios en ancianos y aumentó el riesgo de cáncer de mama, y en el estudio ALLHAT-LLT no redujo las muertes cardiovasculares ni la mortalidad total en sujetos ≥ 65 años y mujeres. En el estudio SPARCL la atorvastatina 80

mg/d aumentó el riesgo de ictus hemorrágico y la mortalidad por causas no cardiovasculares, incluyendo cáncer e infecciones.¹³²

Por otra parte, ha sido referido que las estatinas mejoran el pronóstico evolutivo del ictus, pero las evidencias aún son débiles.^{133,134} Un estudio en 1360 pacientes, de los cuales el 23 % consumía estatinas, encontró que el pre-tratamiento con estatinas redujo el riesgo de mal pronóstico de ictus (puntaje ≥ 4 de la Escala Neurológica Rankin al alta) en blancos, no en negros.¹³⁵

El mecanismo por el cual las estatinas reducen los eventos vasculares, en especial los cerebrovasculares, es multifactorial, ya que no solo depende de sus efectos sobre las LDL-C, sino de sus efectos pleiotrópicos, dentro de los cuales sobresalen sus efectos anti-inflamatorios, antioxidantes y moderadamente antiagregantes, así como su capacidad de producir vasorelajación coronaria, aumento del flujo coronario y mejora de la estabilidad de la placa.¹³⁶⁻¹⁴⁰

Policosanol: una opción terapéutica en la prevención de la enfermedad cerebrovascular

El policosanol, mezcla de alcoholes alifáticos primarios de alto peso molecular purificada de la cera de caña,¹⁴¹ inhibe la síntesis de colesterol mediante la regulación de la actividad de la HMGCoA reductasa, enzima clave de la síntesis de colesterol, por activación de la AMP quinasa a causa de un aumento en la producción de CaMKK fosforilada, efecto que requiere del metabolismo de los alcoholes en sus correspondientes ácidos a través de la β -oxidación peroxisomal.¹⁴²⁻¹⁴⁵

Por otra parte, el hexacosanol, uno de los tres alcoholes más abundantes del policosanol, muestra importantes efectos neuroprotectores, ya que promueve la supervivencia de las neuronas colinérgicas del *septum* tras axotomía experimental y previene la degeneración y muerte de las neuronas hipocámpales inducida por infusión intracerebroventricular de ácido kaínico en ratas.¹⁴⁶

Un estudio reciente sustenta los efectos protectores del octacosanol sobre el parkinsonismo inducido por 6-hidroxidopamina en ratas al prevenir la reducción de las concentraciones del pro-factor de crecimiento neuronal (pro NGF) y de sus receptores Taka y p-Akt que median la supervivencia de las células del estriado. El policosanol bloquea la expresión del complejo (proNGF-p75NTR-sortilin) y preserva la capacidad secuestradora de radicales libres del estriado. Estos datos sustentan que, además de sus efectos beneficiosos sobre la función vascular, el policosanol produce efectos neuroprotectores mediados por otros mecanismos que contribuyen a la recuperación neurológica post-ictus.¹⁴⁷

Un meta-análisis de estudios del policosanol (4 596 pacientes) arrojó que la reducción promedio de LDL-C (23,7 %) con policosanol (5 a 40 mg/d, 1 528 pacientes) (29 estudios) fue mayor que la lograda con placebo (0,11 %) (1 406 pacientes) y con fitosteroles y estanoles (11,0 %) (2 a 9 g/d) (23 estudios) (893 casos) ($p < 0,0001$), concluyendo que el policosanol produjo mayores reducciones de LDL-C y mejores cambios del perfil lipídico.¹⁴⁸

El policosanol administrado a largo plazo, además de producir efectos hipocolesterolemizantes, produjo mejoría funcional y de las áreas isquémicas en pacientes con EC y redujo la frecuencia de re-estenosis en obesos sometidos a revascularización coronaria. El policosanol ha reducido la frecuencia de EA severos vasculares vs. placebo en varios estudios en estas poblaciones y ha aumentado la capacidad de sus integrantes para realizar actividades físicas de complejidad creciente sin sentir fatiga, disnea, taquicardia, sudoración o dolor precordial.^{149,150}

Un estudio en 1470 ancianos demostró que el policosanol administrado durante tres años redujo la frecuencia de EA severos, vasculares, coronarios, cerebrovasculares y la mortalidad total vs. placebo,¹⁵¹ y otro estudio reveló que el policosanol redujo la progresión de lesiones carotídeas vs. placebo.¹⁵²

El policosanol presenta efectos pleiotrópicos: a) acción antiagregante plaquetaria acompañada de reducción de cifras plasmáticas de TxA_2 y aumento de PGI_2 , b) efectos antioxidantes c) mejora de la composición y estabilidad de la placa aterosclerótica, d) acciones antiproliferativas, y e) reducción de células endoteliales circulantes en plasma.¹⁵³⁻¹⁵⁷

En cuanto a sus efectos en pacientes con ictus isquémico, en dos estudios abiertos el policosanol (20 mg/d durante cinco años), además de reducir el CT, mejoró la recuperación post-ictus evaluada mediante la Escala Canadiense, de los cuales ninguno falleció y solo uno presentó ictus recurrente.^{158,159}

Por otra parte, dos estudios aleatorizados, a doble ciegas, demostraron que la administración de policosanol (20 mg/d) + aspirina (125 mg/d) durante seis meses produjo mejorías en pacientes que habían sufrido un ictus o ATI en la recuperación del déficit neurológico residual evaluado a través de la escala Rankin modificada, así como un efecto beneficioso sobre la agregación plaquetaria, las LDL-C y las variables oxidativas investigadas, ya que redujo significativamente las concentraciones plasmáticas de MDA, y además incrementó significativamente la capacidad antioxidante total del plasma,^{160,161} mientras que un estudio piloto mostró mejoría en la recuperación neurológica tras el tratamiento con policosanol por largo plazo (un año).¹⁶²

Los estudios clínicos han revelado un excelente perfil de seguridad a corto y largo plazo del policosanol, incluso en poblaciones vulnerables a los EA de los medicamentos como ancianos, pacientes con disfunción hepática y diabéticos. Un estudio de vigilancia farmacológica de cuatro años en 27 874 pacientes corroboró la seguridad del policosanol, en el que se apreció una frecuencia acumulativa de EA de solo un 0,3 %, ¹⁶³ mientras que un estudio post-mercadeo en ancianos seguidos por tres años confirmó la excelente tolerabilidad del tratamiento.¹⁶⁴

CONCLUSIONES

El estudio permite concluir que la mejor manera de reducir la morbilidad y mortalidad por enfermedad cerebrovascular o ictus radica en su prevención, en el control de los factores de riesgo, en la adopción de un estilo de vida saludable, así como en su adecuado manejo terapéutico.

REFERENCIAS

- 1.Libby P, Ridker P, Hansson G. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature* 2011; 473:317-325.
- 2.Ueda M. Pathology of atherothrombosis. *Drugs*. 2010; 70: Suppl 1: 3-8.
- 3.Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, *et al.* American Heart Association; American Stroke Association Stroke Council. Primary prevention of ischemic stroke: A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: Cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2006; 113: 873-923.
- 4.Furie KL, Kasner SE, Adams R, Albers GW, Bush RL, *et al.*; on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for the Prevention of Stroke in patients with stroke or transient ischemic attack. A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2010; Oct 21.
- 5.Klein-Ritter D. An evidence-based review of the AMA/AHA guideline for the primary prevention of ischemic stroke. *Geriatrics*. 2009; 64: 16-20.
- 6.Kunst MM, Schaefer PW. Ischemic stroke. *Radiol Clin North Am*. 2011; 49: 1-26.
- 7.Ministerio de Salud Pública, Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario Estadístico de Salud 2009; pp 4, 31-41,43,45,47,49,51,56,69,70-74,82,94.
- 8.Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, *et al.* An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; 44: 2064-2089.

9. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. Classification of stroke subtypes. *Cerebrovasc Dis.* 2009; 27: 493-501.
10. Vaartjes I, Can Dis I, Grobbee DE, *et al.* The dynamics of mortality in follow-up time after an acute myocardial infarction, lower extremity arterial disease and ischemic stroke. *BMC Cardiovasc Disorders* 2010; 10: 57-60.
11. Marsh JD, Keyrouz SG. Stroke prevention and treatment. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 24: 683-691.
12. Spence JD. Secondary stroke prevention. *Nat Rev Neurol.* 2010; 6: 477-486.
13. Cucchiara B, Ross M. Transient ischemic attack: risk stratification and treatment. *Ann Emerg Med.* 2008; 52: S27-S39.
14. Likosky DJ, Lee K, Brown DM, Amin A, Dressler DD, Krakow D, Rahman S, Jamieson DG. Evidence-based medicine: Review of guidelines and trials in the prevention of secondary stroke. *J Hosp Med.* 2008; 3: S6-S19.
15. Furie KL, Kasner SE, Adams R, *et al.* Guidelines for the Prevention of Stroke in patients with stroke or transient ischemic attack. A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42: 227-276.
16. Bejot Y, Caillier M, Ben Salem D, Couvreur G, Rouaud O, Osseby GV, *et al.* Ischemic stroke subtypes and associated risk factors: a French population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008; 79: 1344-1348.
17. Wasserman J, Perry J, Dowlashahi D, Scotts G, Stiell I. Stratified, urgent care for transient ischemic attack results in low stroke rates. *Stroke.* 2010; 41: 2601-2605.
18. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A; International Society of Hypertension. Global burden of blood-pressure-related disease. *Lancet.* 2008; 371: 1513-1518.
19. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, *et al.* American Heart Association Stroke Council. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guidelines for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2013; 44: 870-894.
20. Pedelty L, Gorelick PB. Management of hypertension and cerebrovascular disease in the elderly. *Am J Med.* 2008; 121(8 Suppl): S23-S31.
21. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, Grambsch P, Lucente T, White WB, *et al.* for the CONVINCE Research Group. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *JAMA.* 2003; 289: 2073-2082.
22. Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Smoking as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 81 cohorts, including 3,980,359 individuals and 42,401 strokes. *Stroke.* 2013; 44: 2821-2828.
23. Nakamura K, Nakagawa H, Sakurai M, *et al.* Influence of smoking combined with another risk factor on the risk of mortality from coronary heart disease and stroke: pooled analysis of 10 Japanese cohort studies. *Cerebrovasc Dis.* 2012; 33: 480-491.
24. Karttunen V, Alftan G, Hiltunen L, Rasi V, Kervinen K, Kesaniemi YA, Hillbom M. Risk factors for cryptogenic ischaemic stroke. *Eur J Neurol.* 2002; 9: 625-632.
25. Meeuwisse-Pasterkamp SH, van der Klauw MM, Wolffenbuttel BH. Type 2 diabetes mellitus: prevention of macrovascular complications. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2008; 6: 323-341.
26. Kalofoutis C, Piperi C, Kalofoutis A, Harris F, Phoenix D, Singh J. Type II diabetes mellitus and cardiovascular risk factors: Current therapeutic approaches. *Exp Clin Cardiol.* 2007; 12: 17-28.
27. Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004; 27: 813-823.

28. Berger JS, McGinn AP, Howard BV, *et al.* Lipid and lipoprotein biomarkers and the risk of ischemic stroke in postmenopausal women. *Stroke*. 2012; 43: 958-966.
29. Fuentes B, Ortega-Casarrubios MA, Martínez P, Díez-Tejedor E. Action on vascular risk factors: importance of blood pressure and lipid lowering in stroke secondary prevention. *Cerebrovasc Dis*. 2007; 24 Suppl 1:96-106.
30. Yeh PS, Yang CM, Lin SH, *et al.* Low levels of high-density lipoprotein cholesterol in patients with atherosclerotic stroke: a prospective cohort study. *Atherosclerosis*. 2013; 228: 412-427.
31. Sanossian N, Saver JL, Kim D, Razinia T, Ovbiagele B. Do high-density lipoprotein cholesterol levels influence stroke severity? *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2006; 15:187-189.
32. Pisciotto L, Bertolini S, Pende A. Lipoproteins, stroke and statins. *Curr Vasc Pharmacol*. 2013 Oct 3 (en prensa)
33. Saha SA, Kizhakepunnur LG, Bahekar A, Arora RR. The role of fibrates in the prevention of cardiovascular disease-a pooled meta-analysis of long-term randomized placebo-controlled clinical trials. *Am Heart J*. 2007; 154: 943-953.
34. Büdingen HC, Baumgartner RW, Baumann CR, Rousson V, Siegel AM, Georgiadis D. Serum cholesterol levels do not influence outcome or recovery in acute ischemic stroke. *Neurol Res*. 2007; 31: 210-114.
35. Olsen TS, Christensen RH, Kammergaard LP, Andersen KK. Higher total serum cholesterol levels are associated with less severe strokes and lower all-cause mortality: ten-year follow-up of ischemic strokes in the Copenhagen Stroke Study. *Stroke*. 2007; 38: 2646-2651.
36. Foroughi M, Akhavanzanjani M, Maghsoudi Z, *et al.* Stroke and nutrition: a review of studies. *Int J Prev Med*. 2013; 4(Suppl 2): S165-S179.
37. Fung TT, Chiuve SE, McCullough ML, *et al.* Adherence to a DASH-style diet and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch Intern Med*. 2008; 168: 713-720.
38. Chen GC, Lv DB, Pang Z, *et al.* Dietary fiber intake and stroke risk: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Clin Nutr*. 2013; 67: 96-100.
39. Larsson SC, Virtamo J, Wolk A. Dietary protein intake and risk of stroke in women. *Atherosclerosis*. 2012; 224: 247-251.
40. Nagata C, Takatsuka N, Shimizu N, Shimizu H. Sodium intake and risk of death from stroke in Japanese men and women. *Stroke*. 2007; 35: 1543-1547.
41. English C, Manns PJ, Tuck C, *et al.* Physical activity and sedentary behaviors in people with stroke living in the community: a systematic review. *Phys Ther*. 2014; 94(2): 185-196.
42. Silva-Smith AL, Fleury J, Belyea M. Effects of a physical activity and healthy eating intervention to reduce stroke risk factors in older adults. *Prev Med*. 2013; 57: 708-711.
43. Skolarus LE, Sanchez BN, Levine DA, *et al.* Association of body mass index and mortality after acute ischemic stroke. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2014; 7(1): 64-69.
44. The global burden of metabolic risk factors for chronic diseases collaboration (BMI mediated effects). Metabolic mediators of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of 97 prospective cohorts with 18 million participants. *Lancet*. 2014; 383: 970-983.
45. Cove CL, Albert CM, Andreotti F, *et al.* Female sex as an independent risk factor for stroke in atrial fibrillation: Possible mechanisms. *Thromb Haemost*. 2014; 111(3): 385-391.
46. Bjorn K, Lynggaard F, Lynge M. High prevalence of atrial fibrillation among Greenlanders with ischemic stroke - atrial fibrillation found in more than 30 % of cases. *Int J Circumpolar Health*. 2013 Nov 22; 72: 226-228.
47. Mandzia JL, Hill MD. Acute stroke management in patients with known or suspected atrial fibrillation. *Can J Cardiol*. 2013; 29(7 Suppl): S45-S53.

48. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Go AS, Halperin JL, Manning WJ. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004; 126 (3 suppl): 429S–456S.
49. Oden A, Fahlen M, Hart R. Optimal INR for prevention of stroke and mortality in atrial fibrillation: a critical appraisal. *Thromb Res*. 2006; 117: 4 93-499.
50. Díaz J. Cardioembolic stroke: epidemiology. *Neurología*. 2012; 27 Suppl 1: 4-9.
51. Grotta JC. Clinical practice. Carotid stenosis. *N Engl J Med*. 2013; 19; 369: 1143-1150.
52. Gupta A, Baradaran H, Schweitzer AD, et al. Carotid plaque MRI and stroke risk: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2013; 44: 3071-3077.
53. Rozenberg S, Vandromme J, Antoine C. Postmenopausal hormone therapy: risks and benefits. *Nat Rev Endocrinol*. 2013; 9: 216-227.
54. Rantanen K, Tatlisumak T. Stroke in women- oral contraception, pregnancy, and hormone replacement therapy. *Curr Vasc Pharmacol*. 2013; 11: 58-73.
55. Huang DY, Eisert WG. CHANCE Trial: Early Short-Term Dual Antiplatelet Treatment for Stroke Prevention. *Stroke*. 2013; 44: 3623-3624.
56. Malloy RJ, Kanaan AO, Silva MA, et al. Evaluation of antiplatelet agents for secondary prevention of stroke using mixed treatment comparison meta-analysis. *Clin Ther*. 2013; 35: 1490-1500.
57. Ducroquet A, Leys D, Al Saabi A, et al. Influence of chronic ethanol consumption on the neurological severity in patients with acute cerebral ischemia. *Stroke*. 2013; 44: 2324-2326.
58. Djousse L, Levy D, Benjamin EJ, Blease SJ, Russ A, Larson MG, et al. Long-term alcohol consumption and the risk of atrial fibrillation in the Framingham Study. *Am J Cardiol*. 2004; 93: 710-713.
59. Reynolds K, Lewis B, Nolen JD, Kinney GL, Sathya B, He J. Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. *JAMA*. 2008; 289: 579–588.
60. Ashjzadeh N, Fathi M, Shariat A. Evaluation of homocysteine level as a risk factor among patients with ischemic stroke and its subtypes. *Iran J Med Sci*. 2013; 38: 233-239.
61. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA*. 2008; 288: 2015-2022.
62. Chan WS, Ray J, Wai EK, Ginsburg S, Hannah ME, Corey PN, Ginsberg JS. Risk of stroke in women exposed to low-dose oral contraceptives: a critical evaluation of the evidence *Arch Intern Med*. 2004; 164: 741-747.
63. Nightingale AL, Farmer RD. Ischemic stroke in young women: a nested case-control study using the oral contraceptives. *UK General Practice Research Database*. *Stroke*. 2004; 35: 1574-1578.
64. Blomstrand D, Kölbel T, Lindblad B, et al. Activated protein C-protein C inhibitor complex in peripheral arterial disease. *Ann Vasc Surg*. 2010; 24: 588-595.
65. Li SY, Gao Y, Ma WN, et al. The relationship between serum lipoprotein (a) levels and ischemic stroke risk: a cohort study in the Chinese population. *Inflammation*. 2014; 37(3): 686-693.
66. Goldenberg NA, Bernard TJ, Hillhouse J, et al. Elevated lipoprotein (a), small apolipoprotein (a), and the risk of arterial ischemic stroke in North American children. *Haematologica*. 2013; 98:802-807.
67. Balti EV, Kengne AP, Fokouo JV, et al. Metabolic syndrome and fatal outcomes in the post-stroke event: a 5-year cohort study in Cameroon. *PLoS One* 2013; 8: e60117.
68. Adibhatla RM, Hatcher JF. Role of lipids in brain injury and diseases. *Future Lipidol*. 2007; 2: 403–422.
69. Wang Q, Tang XN, Yenari MA. The inflammatory response in stroke. *J Neuroimmunol*. 2007; 184: 53-68.

70. Cojocarui IM, Cojocarui M, Sapira V, *et al.* Evaluation of oxidative stress in patients with acute ischemic stroke. *Rom J Intern Med.* 2013; 51: 97-106.
- 71.. Kim NS, Kang K, Cha MH, Kang BJ, Moon J, Kang BK, *et al.* Decreased paraoxonase-1 activity is a risk factor for ischemic stroke in Koreans. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007; 364: 157-162.
72. Willcox BJ, Curb JD, Rodriguez BL. Antioxidants in cardiovascular health and disease: key lessons from epidemiologic studies. *Am J Cardiol.* 2008; 101: 75D-86D.
73. Sacco RL, Adams R, Alberts G, Alberts MJ, Benavente O, *et al.* Guidelines for stroke prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. *Stroke.* 2006; 37: 577-617.
74. Dickerson LM, Carek PJ, Quattlebaum RG. Prevention of recurrent ischemic stroke. *Am Fam Physician.* 2007; 76: 382-388
75. Phillips RA. A review of therapeutic strategies for risk reduction of recurrent stroke. *Prog Cardiovasc Dis.* 2008; 50: 264-273.
76. Cornett O, Ocava LC, Singh M, Malhotra S, Rosenbaum DM. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke. *Cardiol Clin.* 2008; 26: 251-265.
77. Field TS, Benavente OR. Current status of antiplatelet agents to prevent stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2010; 23: 9-15.
78. Segall L, Oprisiu R, Fournier A, Covic A. Antihypertensive treatment and stroke prevention in patients with and without chronic kidney disease: a review of controlled trials. *J Nephrol.* 2008; 21: 374-83.
79. Ovbiagele B. Antiplatelet therapy in management of transient ischemic attack: overview and evidence-based rationale. *J Emerg Med.* 2008; 34: 389-396.
80. Phillips RA. A review of therapeutic strategies for risk reduction of recurrent stroke. *Prog Cardiovasc Dis.* 2008; 50:264-273.
81. Cornett O, Ocava LC, Singh M, Malhotra S, Rosenbaum DM. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke. *Cardiol Clin.* 2008; 26: 251-265.
82. Field TS, Benavente OR. Current status of antiplatelet agents to prevent stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2010; 23: 87-91.
83. Inzitari D, Piccardi B, Sarti C. A critical review of aspirin in the secondary prevention of noncardioembolic ischaemic stroke. *Int J Stroke.* 2010; 5: 306-318.
84. Sanmuganathan, P. Ghahramani, P. Jackson, P. Ramsay, L. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2009; 373: 1849-1860.
85. Ostergaard K, Hallas J, Bak S, *et al.* Long-term use of antiplatelet drugs by stroke patients: a follow-up study based on prescription register data. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012; 68: 1631-1637.
86. Cavallari LH, Helgason CM, Brace LD, Viana MA, Nutescu EA. Sex difference in the antiplatelet effect of aspirin in patients with stroke. *Ann Pharmacother.* 2006; 40: 812-817.
87. Nicolucci A, De Berardis G, Sacco M, Tognoni G. AHA/ADA vs. ESC/EASD recommendations on aspirin as a primary prevention strategy in people with diabetes: how the same data generate divergent conclusions. *Eur Heart J.* 2007; 28: 1925-1927.
88. Patrono C, Rocca B. Aspirin: promise and resistance in the new millennium. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008; 28: s25-32.
89. Gorelick P, Farooq M. Advances in our understanding of “resistance” to antiplatelet agents for prevention of ischemic stroke. Hindawi Publishing Corporation. *Stroke Research and Treatment.* 2013; Article ID 727842, 7 pages.
90. Bugnicourt JM, Roussel B, Garcia PY, Canaple S, Lamy C, Godefroy O. Aspirin non-responder status and early neurological deterioration: A prospective study. *Clin Neurol Neurosurg.* 2010; 7: 35-40.

91. Nema H, Kato M. Investigation of gastroduodenal mucosal injuries caused by low-dose aspirin therapy in patients with cerebral infarction. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010; 25 Suppl 1: S119-S121.
92. Manson SC, Benedict A, Pan F, Wittrup-Jensen KU, Fendrick AM. Potential economic impact of increasing low dose aspirin usage on CVD in the US. *Curr Med Res Opin*. 2010; 26: 2365-2373.
93. Uchiyama S. Antiplatelet therapy: update in secondary stroke prevention. *Brain Nerve*. 2013; 65: 771-782.
94. Gebel JM. Heterogeneity and safety of antiplatelet therapy in cardiovascular disease. *Cardiovas Res*. 2010; 4: 115-124.
95. Cialdella P, Gustapane M, Camaioni C, Biasucci LM. What's new about clopidogrel. *Minerva Cardioangiol*. 2013; 61: 683-689.
96. Hassan A, Zacharatos H, Suri M, Qureshi A. Drug evaluation of clopidogrel in patients with ischemic stroke. *Expert Opin Pharmacother*. 2007; 8: 2825-2838.
97. Cannon CP. Clopidogrel: who, when, and how? *Rev Cardiovasc Med*. 2007; 8 Suppl 3: S27-S34.
98. Abbate R, Crea F, De Servi S, Filippi E, Gensini GF, *et al*. Extent of platelet aggregation inhibition and clinical events: new evidence with prasugrel. *G Ital Cardiol*. 2010; 11: 127-137.
99. Mousa SA, Jeske WP, Fareed J. Antiplatelet therapy prasugrel: a novel platelet ADP P2Y12 receptor antagonist. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2010; 16: 170-176.
100. Lee TY. Effect of dipyridamole during acute stroke: exploring antithrombosis and neuroprotective benefits. *Ann N Y Acad Sci*. 2010; 1207: 71-75.
101. Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study 2: dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci*. 1996; 143: 1-13.
102. Leonardi-Bee J, Bath PM, Boussier MG, Davalos A, Diener H, *et al* on behalf of the Dipyridamole in Stroke Collaboration (DISC). Dipyridamole for Preventing Recurrent Ischemic Stroke and Other Vascular Events. A meta-analysis of individual patient data from randomized controlled trials *Stroke*. 2005; 36: 162-170.
103. Abciximab in acute ischemic stroke. A randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study. The Abciximab in Ischemic Stroke Investigators. *Stroke*. 2000; 31: 601-609.
104. Curtis BR, Swyers J, Divgi A, *et al*. Thrombocytopenia after second exposure to abciximab is caused by antibodies that recognize abciximab-coated platelets. *Blood*. 2002; 99: 2054-2059.
105. Schwartz NE, Albers GW. Is there a role for combinations of antiplatelet agents in stroke prevention? *Curr Treat Options Neurol*. 2007; 9: 442-450.
106. Schwartz NE, Albers GW. Use of antiplatelet agents to prevent stroke: what is the role for combinations of medications? *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2008; 8: 29-34.
107. Bernstein RA. Antiplatelet agents for secondary prevention of stroke *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2008; 10: 223-228.
108. Grines C, Cho L. Atherothrombotic disease and the role of antiplatelet therapy in women. *J Womens Health*. 2008; 17: 35-46.
109. Thijs V, Lemmens R, Fieuws S. Network meta-analysis: simultaneous meta-analysis of common antiplatelet regimens after transient ischaemic attack or stroke. *Eur Heart J*. 2008; 29: 1086-1092.
110. Bowry AD, Brookhart MA, Choudhry NK. Meta-analysis of the efficacy and safety of clopidogrel plus aspirin as compared to antiplatelet monotherapy for the prevention of vascular events. *Am J Cardiol*. 2008; 101: 960-966.

111. Reaume KT, Regal RE, Dorsch MP. Indications for dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel: evidence-based recommendations for use. *Ann Pharmacother.* 2008; 42: 550-557.
112. Fintel DJ. Antiplatelet therapy in cerebrovascular disease: implications of Management of Arterothrombosis with Clopidogrel in High-risk Patients and the Clopidogrel for High Arterothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance studies' results for cardiologists. *Clin Cardiol.* 2007; 30: 604-614.
113. Lutsep HL. New developments in secondary stroke prevention: impact of the European/Australasian Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (ESPRIT) on clinical management. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2007; 16: 263-267.
114. Pha H, Lj G, Pmw BM, HcD, B GC, Fm Y, AA. Dipyridamole plus aspirin versus aspirin alone in the secondary prevention after TIA or stroke: a meta-analysis by risk. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008; 5:105-107.
115. Verro P, Gorelick PB, Nguyen D. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin for prevention of vascular events after stroke or TIA: a meta-analysis. *Stroke.* 2008; 39: 1358-1363.
116. Halkes PH, Algra A. Anticoagulants, aspirin and dipyridamole in the secondary prevention of cerebral ischaemia: which is the best for which patient? *Cerebrovasc Dis.* 2007; 24 Suppl 1: 107-111.
117. Kimura K, Yamashita S, Shibazaki K. Cardioembolic stroke associated with atrial fibrillation. *Rinsho Shinkeigaku.* 2013; 53: 989-991.
118. Franks ZG, Campbell RA, Weyrich AS, Rondina MT. Platelet-leukocyte interactions link inflammatory and thromboembolic events in ischemic stroke. *Ann N Y Acad Sci.* 2010; 1207: 11-17.
119. Alonso de Leciñana M, Huertas N, Egido JA, et al. Questionable reversal of anticoagulation in the therapeutic management of cerebral haemorrhage associated with vitamin K antagonists. *Thromb Haemost* 2013; 27; 110: 1145-1151.
120. Lorna M, Gibson LM, Brazzelli M, Thomas BM, Peter AG. A systematic review of clinical trials of pharmacological interventions for acute ischaemic stroke (1955-2008) that were completed, but not published in full. *Trials.* 2010; 11: 43-48.
121. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med.* 2013; 368(10): 893-903.
122. Arnold M, Schroth G, Gralla J. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2013; 368(25): 2431-2436.
123. Athyros VG, Kakafika AI, Tziomalos K, Papageorgiou AA, Karagiannis A. Statins for the prevention of first or recurrent stroke. *Curr Vasc Pharmacol.* 2008; 6: 124-133.
124. Nassief A, Marsh JD Statin therapy for stroke prevention. *Stroke.* 2008; 39: 1042-1048.
125. Schwartz DW, Badellino KO. High-dose statin therapy for secondary prevention of stroke: stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels study review. *J Cardiovasc Nurs.* 2008; 23: 8-13.
126. Byington RP, Davis BR, Plehn JF, et al. Reduction of stroke events with pravastatin: the Prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project. *Circulation.* 2001; 103: 387-392.
127. Hitman GA, Colhoun H, Newman C, Szarek M, Betteridge DJ, Durrington PN, for the CARDS Investigators. Stroke prediction and stroke prevention with atorvastatin in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Diabet Med.* 2007; 24: 1313-1321.
128. Amarenco P. Atorvastatin in prevention of stroke and transient ischaemic attack. *Expert Opin Pharmacother.* 2007; 8: 2789-2797.
129. Roberts CG, Guallar E, Rodriguez A. Efficacy and safety of statin monotherapy in older adults: a meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007; 62: 879-887.

130. Walker DB, Jacobson TA. Initiating statins in the elderly: the evolving challenge. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2008; 15: 182-187.
131. Hennekens CH, Schneider WR. The need for wider and appropriate utilization of aspirin and statins in the treatment and prevention of cardiovascular disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2008; 6: 95-107.
132. Preobrazhenskiĭ DV, Sidorenko BA, Pataraiia SA, Vyshinskaia ID, Borisenko OV. Hypercholesterolemia in men and women of various ages. Part II. The problem of efficacy and safety of statins. *Kardiologiia.* 2007; 47: 75-85.
133. O'Regan C, Wu P, Arora P, Perri D, Mills EJ. Statin therapy in stroke prevention: a meta-analysis involving 121,000 patients. *Am J Med.* 2008; 121: 24-33.
134. Naci H, Brugts JJ, Fleurence R, *et al.* Comparative effects of statins on major cerebrovascular events: a multiple-treatments meta-analysis of placebo-controlled and active-comparator trials. *QJM.* 2013; 106: 299-306.
135. Reeves MJ, Gargano JW, Luo Z, Mullard AJ, Jacobs BS, Majid A. Paul Coverdell National Acute Stroke Registry Michigan Prototype Investigators. Effect of pretreatment with statins on ischemic stroke outcomes. *Stroke.* 2008; 39: 1779-1785.
136. Ribeiro F, Alves A, Teixeira M, Ribeiro V, Duarete JA, Oliveira J. Endothelial function and atherosclerosis: circulatory markers with clinical usefulness. *Rev Port Cardiol.* 2009, 28: 1121-1151.
137. Blum A, Shamburek R. The pleiotropic effects of statins on endothelial function, vascular inflammation, immunomodulation and thrombogenesis. *Atherosclerosis.* 2009; 203: 325-330.
138. Broncel M, Koter-Michalak M, Chojnowska-Jezierska J. The effect of statins on lipids peroxidation and activities of antioxidants enzymes in patients with dyslipidemia. *Przegl Lek.* 2006; 63: 738-742.
139. Schalkwijk CG, van Dam B, Stehouwer CDA, van Hinsberg VWM. Mevastatin increases eNO synthase expression and inhibits lipid peroxidation in human endothelial cells. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 2007; 37: 179-184.
140. Farmak D, Filippatos G, Lainscak M, Parissis JT, Ander SD, Kremastinos DT. Anticoagulants, Antiplatelets and Statins in Heart Failure. *Cardiology Clinics.* 2008; 26: 49-58.
141. Más R: Policosanols Drugs of the Future. 2000; 25: 569-586.
142. Menéndez R, Amor A, Rodeiro I, *et al.* Policosanols modulates HMGCoA reductase activity in cultured fibroblasts. *Arch Med Res.* 2001; 32: 8-12.
143. Singh DK, Li L, Porter TD. Policosanols inhibits cholesterol synthesis in hepatoma cells by activation of AMP-kinases. *J Pharmacol Exp Ther.* 2006; 106: 107-144.
144. Oliaro Rosso S, Calcio E, Mantegna S, *et al.* Regulation of HMGCoA reductase by policosanols and octacosadienols, a new synthetic analogue of octacosanol. *Lipids.* 2009; DOI 10.1007/s11745-009-3338.
145. Banerjee S, Porter TD. Tea and policosanols act through different mechanisms to activate AMP-kinase and suppress HMG-CoA reductase to inhibit cholesterol synthesis. *Proceedings of the FASEB meeting.* FASEB J. 2010; p 541.23.
146. Borg J. The neurotrophic factor, n-hexacosanol, reduces the neuronal damage induced by the neurotoxin, kainic acid. *J Neuros Res.* 1991; 29: 62-67.
147. Wang T, Liu YY, Wang X, Yang N, Zhu HB, Zuo PP. Protective effects of octacosanol on 6-hydroxydopamine-induced parkinsonism in rats via regulation of proNGF and NGF signalling. *Acta Pharmacol Sin.* 2010; 31: 765-774.
148. Chen JT, Wesley R, Shamburek RD, *et al.* Meta-analysis of natural therapies for hyperlipidemia: plant sterols and stanols versus policosanols. *Pharmacotherapy.* 2005; 25: 171-183.

149. Batista J, Stusser RJ, Padrón R, et al. Functional improvement in coronary artery disease after 20 month of lipid-lowering therapy with policosanol. *Adv Ther.* 1996; 13: 137-148.
150. Moreno FL, Lagomasino AL, Ramírez M, et al. Utilidad del policosanol en pacientes obesos sometidos a revascularización miocárdica quirúrgica. 4th Virtual Congress of Cardiology, October 2005.
151. Más R, Castaño G, Fernández J, et al. Effects of policosanol on morbidity and mortality in older hypercholesterolemic patients. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39 (Suppl B):429B.
152. Batista J, Stusser R, Penichet M, Uguet E. Doppler-ultrasound pilot study of the effects of long-term policosanol therapy on carotid-vertebral atherosclerosis. *Curr Ther Res.* 1995; 56: 906-914.
153. Castaño G, Más R, Arruzazabala ML, et al. Effects of policosanol and pravastatin on lipid profile, platelet aggregation, endothelium in older hypercholesterolemic patients. *Int J Clin Pharm Res.* 1999; 19: 105-116.
154. Menéndez R, Más R, Amor A, González R, Fernández JC, et al. Effects of policosanol on the low density lipoprotein (LDL) isolated on hypercholesterolemic patients at high coronary risk to in vitro copper-mediated lipid peroxidation. A Randomised, Double-Blinded Pilot Study. *Curr Ther Res Clin & Exptl.* 2000; 61: 609-620.
155. Arruzazabala ML, Noa M, Menéndez R, et al. Effects of policosanol on atherosclerosis lesions in rabbits with exogenous hypercholesterolemia. *Brazil J Med Biol Res.* 2000; 33: 835-840.
156. Ohta Y, Ohashi K, Mansura T. Octacosanol attenuates disrupted hepatic reactive oxygen species metabolism associated with acute liver injury progression in rats intoxicated with carbon tetrachloride. *J Clin Biochem Nutr.* 2008; 42: 118-125.
157. Noa, Mas R Effect of policosanol on atherosclerotic plaque composition on aortas of *Macaca arctoides* monkeys. *Arch Med Res.* 2005; 36: 441-447.
158. Ortega L, Sánchez J, Más R, et al. Effects of policosanol on patients with ischemic stroke: A pilot open study. *J Med Food.* 2006; 9: 378-382.
159. Sanchez J, Más R, Mendoza S., Fernández J, Ruiz D. Efectos del policosanol en pacientes con ictus y ataque transitório de isquemia previo: seguimiento a largo plazo. *Rev CENIC Cien Biol.* 2010; 41: 23-29.
160. Sánchez J, Fernández L, Illnait J, Arruzazabala ML, Molina V, Más R, Mendoza S, Carbajal D, Mesa M, Fernández JC. Effects of policosanol on the recovery of ischemic stroke: a randomized controlled study. *IOSR Journal of Pharmacy.* 2012; 2(6): 14-24.
161. Sánchez J, Illnait J, Más R, Perez Y, Mendoza S, Cabrera L, Fernández L, Mesa M, Fernández JC, Oyarzabal A, Molina V, Jiménez S, Reyes P. Effects of policosanol plus aspirin therapy on the neurological recovery and plasma oxidative markers of patients with ischemic stroke. *IOSR Journal of Pharmacy.* 2013; 3(4): 31-40.
162. González R, Paz L. Efectos del policosanol en pacientes con ictus isquémico. Datos de archivo.
163. Fernández L, Más R, Illnait J, et al. Policosanol: results of a post-marketing surveillance control on 27 879 cases. *Curr Ther Res.* 1998; 59: 717-722.
164. Fernández S, Más R, Gamez R, et al. A pharmacological surveillance of policosanol tolerability in the elderly. *Am J Ger Pharmacotherapy.* 2004; 2: 219-229.

