

PREVENCIÓN PRIMARIA Y SECUNDARIA EN EL ACCIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO ISQUÉMICO

PRIMARY AND SECONDARY PREVENTION OF ISCHEMIC STROKE

DR. FRANCISCO JAVIER SOTO S. (1)

1. DEPARTAMENTO DE NEUROLOGÍA, CLÍNICA LAS CONDES. fcojaviersotosilva@yahoo.com

RESUMEN

En este artículo se revisan en forma sintética, los principales factores de riesgo y su evidencia en la prevención primaria y secundaria del accidente vascular encefálico isquémico. Se establecen algunas limitaciones en el análisis de factores de riesgo y modelos predictivos. Se enuncian las principales recomendaciones de consenso para evitar un primer episodio o la recurrencia de un accidente vascular encefálico isquémico.

Palabras clave: Accidente Cerebrovascular Isquémico / Prevención / Factores de riesgo.

SUMMARY

This article reviews in a summarized fashion the main risk factors involved in primary and secondary prevention of ischemic stroke. Some limitations of risk evaluation and risk predictive models are established. The main consensus recommendations for preventing a primary episode of ischemic stroke and recurrence thereof are enunciated.

Key words: Cerebral Stroke / Prevention / Risk Factors.

INTRODUCCIÓN

El accidente vascular encefálico isquémico es una de las patologías con mayor impacto en nuestra sociedad. Por una parte, su incidencia es alta, entre 88 a 191 nuevos casos de primer infarto cerebral por 100.000 ha-

bitantes cada año, dependiendo de factores raciales (1). Su mortalidad es alrededor del 20% (2), la cual, si bien ha ido cayendo en las últimas décadas, se mantiene como la tercera causa de muerte general, en los países desarrollados.

Los pacientes que sobreviven, experimentan graves secuelas que cambian su vida y la de su entorno, en forma definitiva. Hay que destacar, que se encuentra entre aquellas patologías, intimidantes, en que la percepción de los pacientes es, que es preferible la muerte, a sobrevivir tras sufrir un infarto cerebral mayor. Es por esto, que pese a los grandes avances, experimentados en el tratamiento agudo del accidente cerebrovascular isquémico, sigue siendo lo mejor, el prevenirlo.

ALGUNAS CONSIDERACIONES SOBRE FACTORES DE RIESGO

Una pregunta relevante, que debemos formular, es, si podemos estimar el riesgo de una persona individual, de sufrir por vez primera un accidente vascular encefálico isquémico.

Para responderla debemos considerar diferentes factores. Podríamos pensar que si conocemos los diferentes factores de riesgo y su impacto individual en un paciente determinado, es factible estimar su riesgo, no obstante existen limitaciones.

En primer lugar, lo habitual y frecuente, es que un paciente tenga más de un factor de riesgo, que cada uno de estos factores tenga un diferente peso y que a su vez existan interacciones entre estos factores de riesgo,

ya que si bien tienen un efecto individual, las diferentes combinaciones, así como su orden de presentación, nos otorgan muchos escenarios de riesgo posible, de modo que los modelos predictivos no sólo son extremadamente complejos, sino además, imprecisos.

Por otra parte, debemos considerar, que existen diferencias marcadas, según raza en esta patología, de modo que los modelos no son aplicables universalmente. La mayor parte de los estudios clásicos de factores de riesgo fueron realizados en cohortes de población blanca europeas y de América del Norte.

Por último, periódicamente, están apareciendo nuevos factores de riesgo, los que no han sido considerados en los modelos predictivos, hasta hoy establecidos.

Por lo tanto, la respuesta, a la pregunta inicialmente formulada, es que no existe un modelo predictivo ideal y universalmente aplicable, de modo que debemos ser prudentes en las recomendaciones y acciones terapéuticas que iniciemos en un paciente individual.

PREVENCIÓN PRIMARIA

Siguiendo el modelo de la American Stroke Association (3) catalogaremos los factores de riesgo como, no modificables, modificables y aquellos que no tienen aún, un sustento sólido, se clasificarán como potencialmente modificables (Tabla N° 1).

FACTORES DE RIESGO NO MODIFICABLES

Edad

Este es un factor de riesgo, que sustancialmente aumenta el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico. Se ha observado que el riesgo se duplica por cada 10 años pasados los 55 años de vida (4).

Sexo

La prevalencia es mayor en el sexo masculino. No obstante, esto no se mantiene en todas las etapas de la vida, ya que las mujeres tendrían una discreta mayor prevalencia en el rango de 35 a 44 años y también sobre los 85 años (1).

Bajo peso al nacer

Se ha observado una asociación estadística, sin clara explicación y que no prueba causalidad, entre bajo peso al nacer y una mayor tasa de mortalidad por infarto cerebral (5).

Raza

Se ha observado, que existen grandes diferencias, según raza, en la incidencia y mortalidad por accidente vascular encefálico. Siendo mayor en población afroamericana, seguida por población hispana y menor en población blanca (1). Nuevamente se producen interacciones entre factores de riesgo, ya que la población afroamericana tiene mayor incidencia de hipertensión, obesidad y diabetes mellitus, sin embargo esto no explicaría en su totalidad el mayor riesgo.

Clasificación de factores de riesgo

	No Modificables	Modificables	Potencialmente Modificables
Factores de Riesgo	<ul style="list-style-type: none"> • Edad • Sexo • Bajo peso al nacer • Raza • Factores genéticos 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertensión Arterial • Ateromatosis en otro territorio • Tabaco • Diabetes Mellitus • Fibrilación Auricular • Otras Cardiopatías • Dislipidemia • Estenosis Carotídea • Asintomática • Dieta • Sedentarismo • Obesidad 	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome metabólico • Alcohol • Drogas • Anticonceptivos orales • Migraña • Hipercoagulabilidad • Infección • Inflamación

Factores genéticos

Si bien existen en el horizonte perspectivas de que se puedan modificar, aún esto no se realiza cotidianamente, de modo que aún permanecen en la lista de los no modificables, aunque probablemente por poco tiempo. Lo primero que se probó, es que la historia de accidente vascular isquémico tanto en el padre como en la madre se asocia a un mayor riesgo en los hijos (6). Se podría pensar que esto se produce porque se mantienen los factores ambientales, no obstante al estudiar gemelos monocigóticos su concordancia es mucho mayor que en aquellos dicigóticos.

Por otra parte, muchos de los factores de riesgo, que más adelante discutiremos, son hereditarios. Ejemplos claros, de esto, son las trombofilias, el CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy) y la enfermedad de Fabry (enfermedad de depósito, por déficit genético de la enzima lisosomal alfa galactosidasa A), estudios en curso suplementando la enzima de origen recombinante humano ofrecen por ahora promisorios resultados (7).

FACTORES DE RIESGO MODIFICABLES

Hipertensión arterial

Este es el factor de riesgo de mayor peso en la enfermedad cerebrovascular isquémica y hemorrágica (8). Su prevalencia es muy alta, afectando a más de 2/3 de la población mayor de 65 años. El tratamiento hipotensor bien llevado baja la tasa del primer accidente cerebrovascular isquémico en más de un 40% (9). Se ha visto que al llevarla a niveles bajo 120/80 es aún mejor. El régimen terapéutico de elección, no es motivo de esta revisión.

El mensaje fundamental es que la hipertensión arterial se mantiene subdiagnosticada, como un enemigo silencioso. Esto debe ser difundido a toda la comunidad, aumentando la detección, mediante el chequeo sistemático de la presión en cada paciente que veamos por el motivo que sea, informando sus riesgos. Campañas de salud pública son fundamentales en esta área.

Presencia de enfermedad arterioesclerótica en otro lecho cardiovascular

Aquellos pacientes que tienen enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca o insuficiencia arterial periférica de extremidades inferiores tienen un mayor riesgo de presentar por primera vez un accidente cerebrovascular isquémico. Esto claramente se explica y lo vemos en la práctica diaria, ya que hay una sobre exposición de los factores de riesgo para enfermedad vascular en los lechos vasculares mencionados y el lecho cerebrovascular, no obstante, no es del todo claro, la particular predilección de algunos pacientes por afectar algunos territorios en forma predominante y antes que otros. Los pacientes con enfermedad no cerebrovascular podrían ser estudiados en forma preventiva para disminuir el riesgo de un primer evento vascular cerebral, recomendación aún no probada.

Tabaco

Este hábito, ha sido demostrado como otro potente factor de riesgo para presentar un infarto cerebral. El riesgo se duplicaría para el accidente vascular encefálico isquémico, y sería hasta 4 veces superior para el hemorrágico. También se ha observado un claro efecto de potenciación de riesgo en mujeres que usan anticonceptivos orales y fuman. Los estudios epidemiológicos demuestran que la suspensión del tabaco lleva a una sostenida y gradual disminución del riesgo adquirido.

Diabetes Mellitus

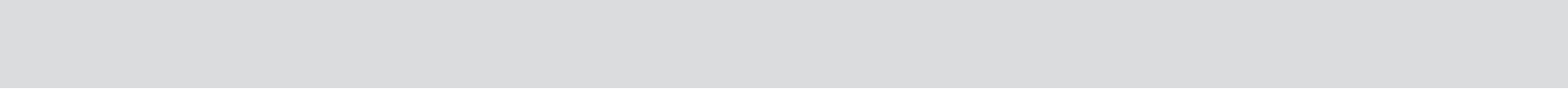
Esta enfermedad está escalando en su prevalencia en forma alarmante en los últimos años. La diabetes también se asocia a hipertensión, obesidad y dislipidemia (2). El riesgo de un primer accidente cerebrovascular isquémico se duplicaría en algunas poblaciones (10). No obstante, es muy importante, que en los pacientes diabéticos, el riesgo de eventos cardiovasculares, se puede reducir hasta en un 50%, con el uso de tratamiento hipoglucémico, dieta, control de peso, actividad física, estatinas y tratamiento de la hipertensión arterial según corresponda (11). Nuevamente, se encuentra la estrecha asociación de otro factor de riesgo, en este caso la hipertensión arterial, existiendo estudios (12) que han mostrado que el control de la presión arterial, añadiendo un fármaco hipotensor, en pacientes diabéticos, que sean o no hipertensos disminuiría el riesgo de accidente vascular encefálico isquémico.

Fibrilación Auricular

La fibrilación auricular está asociada con un aumento de 4 veces el riesgo de sufrir un primer accidente cerebrovascular isquémico, después de ajustar otros factores de riesgo (13). La prevalencia de fibrilación auricular, aumenta con la edad, siendo su edad media de presentación los 75 años (14). Alrededor de 1/4 de todos los infartos cerebrales en mayores de 80 años serían producidos por FA.

Ahora bien, se encuentra bien probado, el beneficio de las terapias antitrombóticas en la reducción de infarto cerebral en pacientes con FA. El riesgo se reduciría en un 60% con tratamiento anticoagulante y en alrededor de un 20% con tratamiento antiagregante plaquetario (15). Si bien la conducta parece muy clara, también se ha observado una gran variación en el riesgo absoluto de presentar un infarto cerebral, de acuerdo a la presencia de otros factores de riesgo. Es decir, existen pacientes con FA de muy alto riesgo, y otros de moderado o bajo riesgo, nuevamente por asociación de factores. Esta variación puede llegar hasta 20 veces (16).

Se han desarrollado modelos de estratificación de riesgo, para prevención primaria y secundaria. Uno de ellos es CHADS2 (Congestive, Hypertension, Age, Diabetes, 2° episode), que otorga 1 punto para las condiciones asociadas de Insuficiencia Cardíaca Congestiva, Hipertensión, Edad mayor de 75 años, Diabetes Mellitus y 2 puntos si se ha tenido previamente un accidente cerebrovascular isquémico o isquemia cerebral transitoria, con un puntaje de 0 a 4 como máximo, todos aquellos pacientes con 2 o más puntos debieran ser anticoagulados por su alto riesgo, aquellos con 1 punto es discutible, y los con 0 puntos bastaría



FACTORES DE RIESGO POTENCIALMENTE MODIFICABLES

En estos factores de riesgo, la evidencia, que los sustenta, aún no es sólida, pero está en desarrollo, de modo que parece prudente aconsejar a los pacientes del potencial beneficio que se obtiene con su control.

Síndrome metabólico

Se ha definido, en quienes tienen 3 o más de los siguientes factores :

- 1) Obesidad abdominal mayor a 102 cms en hombres u 88 cms en mujeres de diámetro abdominal
- 2) Triglicéridos mayores a 150 mg/dL
- 3) HDL < a 40 mg/dL
- 4) Presión arterial > 130 / 85
- 5) Glicemia en ayuno mayor a 110 mg/dL .

Se recomienda tratar de modificar cada uno de estos factores.

Alcohol

Se ha demostrado, una relación en forma de J, entre la ingesta de alcohol y el riesgo de infarto cerebral, con un efecto protector en dosis bajas y con un aumento del riesgo en aquellos bebedores pesados (27). El punto de corte aún es controversial existiendo recomendaciones de mantener una ingesta menor de 30 gramos diarios en hombres, otra indica ingerir menos de 2 bebidas alcohólicas al día en hombres y sólo 1 en mujeres.

Drogas

Su asociación con cambios bruscos en la presión arterial, arritmias, vasculitis y alteraciones de la agregación plaquetaria, aumentaría el riesgo de infarto cerebral, hasta en 6.5 veces, de acuerdo a algunos estudios (28). Por lo tanto si se detecta consumo, se recomienda consejería especializada inmediata.

Anticonceptivos Orales

Existe escasa evidencia, con respecto al uso de ACO en microdosis, de tercera generación y accidente vascular isquémico, con excepción de la trombosis venosa cerebral donde su peso es mayor (29). También se ha encontrado un mayor riesgo en mujeres migrañosas, fumadoras y mayores de 35 años. En todo caso, este riesgo es bajo, de modo que, es planteable, considerar discontinuarlos en mujeres con eventos tromboembólicos previos.

Migraña

Se ha establecido una asociación entre migraña e infarto cerebral particularmente en mujeres y en la forma de migraña con aura (30). Hasta la fecha, no se ha demostrado que el tratamiento preventivo de la migraña disminuya el riesgo de accidente vascular isquémico. No se ha demostrado que el cierre del foramen oval en migrañosos, disminuya el riesgo de infarto cerebral o el número de crisis migrañosas.

Hipercoagulabilidad

Los estudios han demostrado escasa asociación entre trombofilias y accidente cerebrovascular isquémico, siendo esto más relevante para la trombosis venosa cerebral.

En el síndrome antifosfolípidos, la relación con infarto arterial cerebral, es más clara, de modo que se justifica el inicio de tratamiento anticoagulante si el paciente ha tenido fenómenos isquémicos cerebrales previos (31).

Infección

Estudios han mostrado asociación entre algunos patógenos e infarto cerebral agudo, en especial Chlamydia Pneumoniae que ha sido aislado de placas de ateroma. En el estudio del Norte de Manhattan, se encontraron títulos elevados de IgA asociados con el riesgo de sufrir un accidente vascular encefálico agudo (32). No obstante, no se ha probado una reducción en la tasa de infarto cerebral, con el uso de tratamiento antibiótico.

Inflamación

En modelos experimentales, aquellas condiciones que producen disrupción de la pared endotelial de los vasos cerebrales, aumentan el riesgo de trombosis intraluminal e infarto cerebral. La proteína C reactiva ultrasensible, aumenta, en respuesta a los estímulos inflamatorios, existen varios estudios que demuestran un aumento del riesgo de infarto cerebral de hasta 2 a 3 veces, en personas aparentemente sanas que tienen elevada esta proteína. Un reciente estudio, utilizó la PCR ultrasensible, como factor de riesgo, para el uso de rosuvastatina en la prevención primaria de enfermedad cardiovascular, incluyendo, accidente vascular encefálico, obteniendo favorables resultados en pacientes con colesterol de LDL menor a 130 mg/dL (33).

Nota: Creo relevante agregar esta aclaración, que se encuentra fuera del esquema planteado de factores de riesgo y su potencial modificación, para aclarar que la aspirina no debe ser recomendada como prevención primaria de la enfermedad isquémica cerebrovascular en la población general.

Uso de aspirina en prevención primaria

No se ha demostrado el beneficio de usar aspirina, para la prevención de un primer accidente cerebrovascular isquémico, por lo tanto su recomendación como medida de salud pública, en la población general debe ser evitada (34). En casos donde ha existido enfermedad isquémica en otro territorio por cierto se justifica. En pacientes con marcados factores de riesgo, debe sopesarse el riesgo de hemorragia vs los beneficios que hasta al momento, se han demostrado, como una tendencia de protección con su uso, en especial en mujeres mayores de 65 años (35).

PREVENCIÓN SECUNDARIA

En este escenario, en que ya se ha presentado un accidente vascular encefálico isquémico o una isquemia cerebral transitoria, debemos ser agresivos para evitar una recurrencia.

La tasa de recurrencia, de un infarto cerebral, a 2 años, considerando todos los subtipos, es de alrededor de un 15%. Un paciente que ha tenido una isquemia cerebral transitoria, con resolución completa de síntomas, antes de 24 horas, tiene un 10.5% de riesgo de sufrir un infarto cerebral en los próximos 90 días, concentrándose este riesgo durante la primera semana (36).

Temas a tratar

Prevención Secundaria

- Uso de antiagregantes plaquetarios
- Uso de anticoagulantes orales
- Estenosis Carotídea Sintomática
- Enfermedad Ateromatosa Vertebrobasilar
- Colesterol
- Diabetes Mellitus
- Hipertensión Arterial
- Estilo de Vida

USO DE ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS EN ACCIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO ISQUÉMICO NO CARDIOEMBÓLICO

El uso de aspirina, se mantiene como uno de los pilares, en la prevención de recurrencias de un infarto cerebral. Hasta la fecha no se ha demostrado un antiagregante plaquetario superior y su relación costo/beneficio es difícil de superar. La dosis de Aspirina que se ha demostrado protectora incluye los 100 mgs diarios, mejorando su tolerancia.

El uso de otros antiagregantes plaquetarios como clopidogrel, no se ha demostrado superior a Aspirina, de modo que clopidogrel se puede considerar como primera opción con efectividad similar, en pacientes alérgicos o intolerantes a Aspirina.

El uso de Aspirina más dipiridamol se demostró superior a Aspirina en un estudio no así en otros, no disponemos de este fármaco en nuestro mercado.

El efecto de la terapia combinada, de Aspirina más clopidogrel, fue recientemente demostrada, como no superior al uso de Aspirina sola,

pacientes con estenosis < al 50% no obtienen beneficio de la cirugía sobre el tratamiento médico. Se recomienda la cirugía, de estar indicada, a la brevedad posible.

El tratamiento endovascular de angioplastia más stent es comparable en manos expertas a la endarterectomía, sin haberse demostrado superior (42).

El análisis de aquellas placas complejas o ulceradas no estenosantes en forma crítica, aún no es claro, sin ser abordado en forma específica por los grandes ensayos.

ENFERMEDAD ATEROMATOSA VERTEBROBASILAR

El tratamiento de elección es médico con Aspirina, estatinas y control de todos los factores de riesgo conocidos. Si el paciente se mantiene sintomático, es recomendable, si es factible el tratamiento endovascular. También se ha planteado el uso de tratamiento anticoagulante, aún sin la evidencia necesaria.

Colesterol

Basado en recientes estudios, dirigidos específicamente a pacientes que han tenido un primer accidente vascular encefálico isquémico o isquemia cerebral transitoria, sin cardiopatía coronaria, el uso de atorvastatina en dosis altas de 80 mg, llevando a los pacientes a niveles promedio de LDL de 73 mg/dL, demostró una reducción en la tasa de recurrencias, sin una cantidad de eventos adversos significativos mayor (43).

La recomendación de consenso, en pacientes dislipidémicos, es tratarlos con dieta, actividad física, baja de peso y estatinas, llegando a niveles de LDL más exigentes que en la prevención primaria (< a 100mg/dL y <70mg/dL en pacientes de muy alto riesgo).

Diabetes Mellitus

El mantener niveles de normoglicemia, es recomendado para reducir complicaciones microvasculares y eventualmente macrovasculares. El objetivo es mantener siempre una hemoglobina glicosilada menor o igual a 7% (44). Es necesario optimizar el tratamiento sobre las comorbilidades como hipertensión arterial y dislipidemia.

Hipertensión Arterial

Está bien demostrado, que una vez pasado el período hiperagudo del infarto cerebral, está indicado un estricto control de la presión arterial con valores objetivo bajo 120/80, en el largo plazo. Esta recomendación se extiende a todos los pacientes vasculares cerebrales, sean hipertensos o no, en enfermedad isquémica o hemorrágica. El tratamiento específico debe ser individualizado para cada paciente en particular.

Otras medidas de estilo vida

Siempre debemos enfatizar las mismas medidas de estilo de vida, que en la prevención primaria, me refiero a dejar el tabaco, actividad física 30 minutos al día, bajar de peso, alcanzando un índice de masa corporal entre 20-25, dieta baja en sodio, grasas saturadas y colesterol.

CONCLUSIONES

Es claro, que las medidas de prevención del accidente vascular encefálico isquémico, son la clave, para controlar, uno de las patologías más devastadoras que existen.

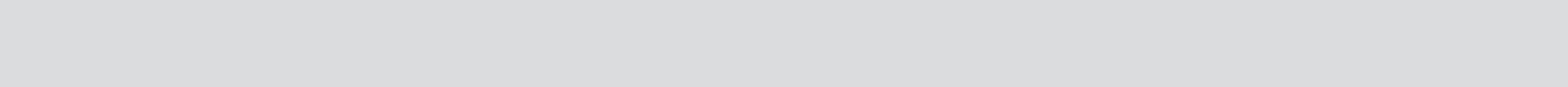
En gran parte, somos responsables, de su alta prevalencia, por el estilo de vida de la sociedad actual, que fomenta el sedentarismo, la comida carente de valor nutricional y en exceso, el tabaquismo como una absurda opción, ya que solamente produce graves daños en la salud humana.

Por otra parte, el control de las enfermedades crónicas como hipertensión, diabetes y dislipidemia, no es estricto e informado, en la mayoría de la población mundial.

Por último, las terapias implementadas para evitar recurrencias deben estar sólidamente fundamentadas, de lo contrario, corremos el grave riesgo de que no se cumpla el viejo aforismo: "Prevenir es mejor que curar".

BIBLIOGRAFÍA

1. White H, Sacco R, et als. Ischemic stroke subtype incidence among Whites, Blacks and Hispanics : The Northern Manhattan Study. *Circulation* 2005; 111: 1327-1331.
2. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics-2004 Update. Dallas, Tex : American Heart Association; 2003.
3. Goldstein L, Adams R, Alberts R, Appel L, Brass L, Bushnell Ch, Culebras A, DeGraba T, Gorelick Ph, Guyton J, Hart R, Howard G, Kelly-Hayes M, Nixon J, Sacco R. Primary Prevention of Ischemic Stroke. *Stroke*. 2006; 37: 1583-1633.
4. Wolf P A et als. Secular trends in stroke incidence and mortality: The Framingham Study. *Stroke*. 1992; 23: 1551-1555.
5. Barker DJ, et als. Prenatal influences on stroke mortality in England and Wales. *Stroke*. 2003; 34: 1598-1602.
6. Welin L, et als. Analysis of risk factors for stroke in a cohort of men born in 1913. *N Engl J Med*. 1987; 317 : 521-5267.- Brass LM, Isaacsohn JL, Merikangas KR, Robinette CD. A study of twins and stroke. *Stroke*. 1992; 23:221-223.
7. De Schoenmakere G, Chauveau D, Grunfeld JP. Enzyme replacement therapy in Anderson-Fabry's disease: beneficial clinical effect on vitalorgan function. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:33-35.
8. Fields LE, Burt VL, Cutler JA, Hughes J, Roccella EJ, Sorlie P. The burden of adult hypertension in the United States 1999 to 2000: a rising tide. *Hypertension*. 2004; 44:398-404. *ant*. 2003; 18:33-35. 81.
9. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood pressure lowering drugs : results of prospectively designed



N Engl J Med 2008 ;359:2195-207.

34. Hayden M, Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2002;136:161–172.

35. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2005; 352:1293–1304.

36. Johnston SC, Gress DR, Browner WS, Sidney S. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. *JAMA.* 2000; 284: 2901-2906.

37. Bhatt D, Fox K, Hacke W, et als. Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events. *N Engl J Med* 2006; 354: 1706-17.

38. Sacco R. et als. Aspirin and Extended release Dipyridamole versus Clopidogrel for recurrent stroke *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 1238-51.

39. Wolf PA, Abbot RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly: the Framingham study. *Arch Intern Med.* 1987; 147:1561–1564.

40. Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR, Levine SR, Chaturvedi S, Kasner SE, Benesch CG, Sila CA, Jovin TG, Romano JG, for the Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Trial Investigators. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med.* 2005;352:1305–1316.

41. Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes RB, Rankin RN, Clagett GP, Hachinski VC, Sackett DL, Thorpe KE, Meldrum HE, Spence JD. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis: North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med.* 1998; 339:1415–1425.

42. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. *Lancet.* 2001; 357:1729 –1737.

43. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A et als. High dose atorvastatin after stroke or TIA. *N Engl J Med* 2006, 355: 549-59.

44. American Diabetes Association. ADA clinical practice recommendations. *Diabetes Care.* 2004; 27:S1–S143.

