

Factores de riesgo y prevención secundaria en la enfermedad cerebrovascular isquémica en adultos. Una revisión.

Karen Edith Guzmán-Sánchez^{1*}, Edgar Dehesa-López¹, Fernando Guzmán-Reyes², Juan Carlos Delgado-Uriarte²

1. Departamento de Medicina Interna, Hospital Civil de Culiacán, Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma de Sinaloa, México
2. Departamento de Neurología. Hospital General de Culiacán

DOI <http://dx.doi.org/10.28960/revmeduas.2007-8013.v8.n1.005>

Recibido 30 Octubre 2017, aceptado 16 Enero 2018

RESUMEN

La enfermedad vascular cerebral (EVC) se posiciona actualmente en la cuarta causa de muerte a nivel mundial y la primera causa de discapacidad grave en adultos. El manejo de los factores de riesgo modificables y mecanismos comunes de isquemia cerebral son fundamentales para la prevención del infarto del sistema nervioso central. La prevención se puede clasificar en primaria y secundaria, consistiendo la primaria en la identificación de sujetos de alto riesgo y el tratamiento de los factores de riesgo modificables, así como la estrategia de masas. La prevención secundaria incluye terapia física para rehabilitación posterior al primer infarto cerebral y la determinación de la etiología exacta con el fin de prevenir la recurrencia.

Palabras Clave: Enfermedad cerebrovascular, prevención secundaria, factores de riesgo

ABSTRACT

Cerebral vascular disease is currently the fourth cause of death worldwide and the leading cause of severe disability in adults. The management of modifiable risk factors and common mechanisms of cerebral ischemia are fundamental for the prevention of Stroke. Prevention can be classified in primary and secondary, consisting of the primary in identifying high risk subjects and approach modifiable factors, as well as the mass strategy. And the secondary that starts after the identification of the first stroke, includes physical therapy for rehabilitation and testing to determine the exact etiology in order to prevent recurrence.

INTRODUCCIÓN

El infarto de sistema nervioso central se define como muerte celular localizada en el cerebro, cordón espinal o retina atribuibles a la isquemia documentada objetivamente por estudios de imagen o patología; o evidencia clínica de daño isquémico en estos mismos sitios que persisten por más de 24 horas o causan la muerte, excluyendo otras etiologías.¹

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad vascular cerebral (EVC) es un problema de salud pública de escala global. En Estados Unidos representa la cuarta causa más importante de muerte, la segunda causa de demencia y la primera causa de discapacidad crónica en adultos.² Así mismo, diversos estudios poblacionales en Estado Unidos han mostrado una disminución del 18.4% en la incidencia del EVC en el periodo comprendido entre el año 2000 al 2010 y específicamente en los grupos de edad de 65 a 84 años y en >85 años; por el contrario, se ha reportado

*Correspondencia: KE Guzmán-Sánchez: Av. El Congreso 2314 Int. No. 23, Culiacán, Sinaloa, Correo electrónico: Karenedygs2@gmail.com

un incremento en la incidencia en los grupos de edad de 25 a 44 años y de 45 a 64 años.^{3,4}

Los estudios de incidencia anual de EVC en Europa muestran resultados que pueden oscilar entre >300 casos por cada 100,000 habitantes al año (registro realizado en Grodno, Bielorrusia en los años 2001-2003) y 100 casos por cada 100,000 habitantes al año (registro en Sesto Fiorentino, Italia, entre los años 2004 y 2006), obteniendo la mayoría de ellos incidencias entre 100 y 200 casos por cada 100,000 habitantes al año, ocupando el infarto cerebral la inmensa mayoría de los casos en todos los estudios.⁵ Se estima que el costo anual en los países europeos es de siete billones por año, esto comprende costos directos al sistema de salud de 2.8 billones de euros y 2.4 billones en cuidados informales y 1.8 billones en pérdida de productividad y discapacidad.

México se encuentra experimentando una "transición epidemiológica", caracterizada por un aumento importante en la prevalencia de enfermedades crónico-degenerativas no transmisibles.⁶ con su consecuente impacto en la incidencia de infarto cerebral. El estudio PREMIER⁷, una cohorte de 1376 pacientes realizada en México durante el 2005 y el 2006, arrojó los siguientes datos: E 65% de los pacientes padecían hipertensión, 51% obesidad y 35% diabetes mellitus. El Registro Nacional Mexicano de Enfermedad Vascular Cerebral (RENAMEVASC).⁸ reporta datos similares para dichos factores de riesgo. Según los datos de este registro, de los pacientes con infarto cerebral, el 61.5% padecían hipertensión

arterial, 33.7% padecían Diabetes Mellitus y el 24.9% eran obesos. El *Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Stroke Registry* (INNN-SR)(6) documentó una incidencia de 56.4 casos por cada 100,000 pacientes en riesgo, con un porcentaje de recurrencia del 16.6%.

En relación a la mortalidad por EVC (grupo de entidades al que pertenece el infarto cerebral) en México, ésta aumentó de manera importante del año 2000 al 2008, de 25,000 muertes (25.21/100,000 habitantes) a 30,000 (28.30/100,000 habitantes) muertes respectivamente, pasando de la tercera a la cuarta causa de muerte en México durante dichos años.⁹

FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo para EVC se pueden dividir en modificables y no modificables. La presencia de dos o más factores de riesgo incrementó sustancialmente el riesgo de ictus en la cohorte del estudio de Framingham, en la cual se registraron 472 accidentes cerebrovasculares durante 10 años de seguimiento.¹⁰

Factores de riesgo no modificables:

Dentro de los factores de riesgo no modificables más importantes se encuentra la edad (particularmente cuando sobrepasa los 80 años), sexo masculino entre los 45-84 años (después de los 85 años y entre 33 a 44 años, el riesgo entre hombres y mujeres es prácticamente el mismo). La etnicidad juega un papel importante, siendo mayor el

riesgo en raza negra en comparación a la población caucásica¹¹; así como en latinos que de acuerdo al estudio BASIC (Brain Attack Surveillance in Corpus Christi) tuvieron una incidencia 15-110% mayor que en individuos caucásicos. La historia familiar de EVC aporta un riesgo 2.3 veces mayor que en aquellos que no lo presentan.¹² En otras causas identificadas, menos frecuentes, se encuentran desordenes genéticos específicos como anemia de células falciformes, arteriopatía cerebral autosómica dominante, entre otras.¹³

Factores de riesgo modificables:

Dentro de los factores de riesgo modificables se han identificado la hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus (DM), tabaquismo, dislipidemia, sedentarismo, así como la fibrilación auricular y estenosis de las arterias carotídeas en el caso de prevención secundaria.¹⁰

a).-Hipertensión arterial:

El factor de riesgo modificable más importante es la hipertensión arterial, ya que promueve la formación de lesiones ateroscleróticas. De acuerdo con un metaanálisis basado en 61 estudios prospectivos, el riesgo de EVC se duplica por cada 20/10 mmHg a partir de cifras de tensión arterial superiores a 120 /80 mmHg.¹⁴ En los estudios SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly program) y Syst-Eur Trial se demostró que el tratamiento de la hipertensión sistólica aislada redujo

un 36 a 42% el riesgo relativo de EVC, independientemente del tipo de antihipertensivo utilizado.^{15,16}

b).-Tabaquismo

El tabaquismo juega un papel importante para todos los subtipos de enfermedad vascular cerebral, ya que condiciona un aumento del fibrinógeno y la adhesividad plaquetaria, además de favorecer el desarrollo de aterosclerosis, constricción vascular y poliglobulia. En el estudio Nurses Health¹⁷, una cohorte con 12 años de seguimiento que incluyó 117, 006 enfermeras entre 30 y 55 años. Las fumadoras presentaron un riesgo relativo de EVC de 2,58 mayor en comparación con las que nunca fumaron. La evaluación de exfumadores reveló que el exceso de riesgo desapareció entre dos y cuatro años después del cese del tabaquismo. El mismo resultado se confirmó en el estudio Framingham Heart que demostró que el riesgo de EVC vuelve a ser el mismo que el de no fumadores a los 4 a 5 años de haber suspendido el tabaquismo.¹⁸

c).-Diabetes mellitus:

Los pacientes portadores de diabetes mellitus (DM) presentan un riesgo mayor cercano al 100% sobre aquellos pacientes sin DM, en especial en la población femenina; esto de acuerdo a un metaanálisis publicado en 2014 que incluyó 64 estudios clínicos. El riesgo relativo (RR) ajustado para el sexo fue de 2.28 para las mujeres y de 1.83 para los hombres.¹⁹ Por otro lado, en la cohorte

NOMAS (Northern Manhattan Study)²⁰ que incluyó 572 participantes con antecedentes de DM sin historia previa de EVC, se registraron 190 episodios de EVC durante el seguimiento. El análisis arrojó que aquellos pacientes con glucosa de ayuno elevada (mayor a 126 mg/dl) tuvieron un RR de 2.7 contra un RR 1.7 de aquellos con glucosa de ayuno normal, demostrando así que los pacientes diabéticos con mal control glucémico tuvieron más riesgo de EVC, sin embargo el adecuado control de la glucemia no eliminaba por completo el riesgo para EVC.

d).-Dislipidemia:

La dislipidemia es un factor de riesgo importante para la enfermedad coronaria, sin embargo, la relación entre la concentración de colesterol sérico y la incidencia de EVC no está del todo clara, ya que el colesterol es un factor de riesgo establecido para la aterosclerosis, pero el grado de riesgo varía para los subtipos de EVC. Los estudios que han examinado los tipos de accidente cerebrovascular isquémico han documentado una asociación débil pero positiva entre el colesterol elevado con EVC isquémico, en particular para los subtipos arterioescleróticos de grandes arterias y los infartos lacunares. Se debe de recordar la fuerte asociación entre el hipercolesterolemia y la aterosclerosis carotídea (que confiere por sí misma un riesgo independiente para EVC) apoyando el papel del colesterol en la patogénesis del EVC isquémico de grandes vasos. MRFIT1 (Multiple Risk Factor Intervention Trial 1), Women's P00ling Project 2,

Women's Health Study²¹⁻²³ demostraron que el riesgo de EVC aumentaba hasta 25% por cada 38 mg/dl de incremento en los niveles de colesterol total. Se ha encontrado además en algunos estudios observacionales como en Copenhagen Heart Study, una relación con la hipertrigliceridemia como factor de riesgo para EVC isquémico.²⁴

e).-Obesidad:

La mayoría de los estudios muestran una asociación entre obesidad con un mayor riesgo de EVC. Por cada 1-U de aumento en el índice de masa corporal, el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico aumenta alrededor de un 5%, y el riesgo es casi lineal a partir de un índice de masa corporal (IMC) de 20 kg/m².²⁵ En una cohorte que incluyó 21414 médicos de género masculino en Estados Unidos durante 12,5 años de seguimiento, se produjeron 747 episodio EVC de los cuales 631 fueron isquémicos; En comparación con los participantes con IMC inferior a 23, los que tenían IMC de 30 o más tenían un riesgo relativo atribuible de 2.00 para la EVC total y de 1.95 para la EVC isquémica. Cuando el IMC fue evaluado como una variable continua, cada incremento unitario del IMC se asoció con un aumento significativo del 6% en los riesgos relativos ajustados del total.²⁶ Por otro lado, durante el seguimiento por 16 años de 1161759 mujeres del Nurse's Health Study, se documentaron 866 accidentes cerebrovasculares totales. En el análisis multivariado ajustado para edad, tabaquismo, uso de hormonas posmenopáusicas y estado menopáusico; las

mujeres con IMC ≥ 27 kg / m²) tuvieron un riesgo significativamente mayor de ictus isquémico, con riesgos relativos de 1.75, (IC95% 1.17 – 2.59) para un IMC de 27 a 28.9, de 1.90 para el IMC de 29 a 31.9, y de 2.37 para IMC de mayor a 32 en comparación con aquellos con un IMC inferior a 21 kg/m².²⁷

f).-Fibrilación auricular:

En pacientes con fibrilación auricular (FA), la complicación más grave es el tromboembolismo arterial, siendo la EVC la manifestación clínica más evidente. Sin embargo, el riesgo de EVC en individuos con FA se encuentra estrechamente relacionado con otras variables. En una revisión sistemática publicada en el 2007 que incluyó seis estudios de cohortes y un ensayo aleatorio. Los factores de riesgo independientes asociados con EVC secundario a FA fueron: EVC previo con un RR 2.5, edad con un RR de 1.5 por década a partir de los 75 años, HAS con RR 2 y DM con un RR 1.7.²⁸

g).-Ingesta de alcohol:

En cuanto a la ingesta de alcohol puede aumentar o disminuir el riesgo de EVC, dependiendo del nivel de consumo y el tipo de accidente cerebrovascular. La ingesta moderada de alcohol (hasta dos vasos al día) se ha asociado con un menor riesgo de accidente cerebrovascular isquémico en la mayoría de los estudios. Un metaanálisis publicado

en JAMA en 2003, incluyó 19 cohortes y 16 estudios de casos y controles reveló una relación no lineal significativa entre el consumo de alcohol y accidente cerebrovascular total e isquémico y una relación lineal entre el consumo de alcohol en comparación con pacientes abstemios, arrojando que el uso intensivo de alcohol (60 g al día o más) aumentó el riesgo de todos los accidentes cerebrovasculares un 64%, y un 69% de tipo isquémicos; el consumo moderado (12 a 24 g al día) se asoció con una reducción no significativa del riesgo de todos los accidentes cerebrovasculares, pero una reducción significativa en el riesgo de isquemia entre un 11% a 43%. El uso leve de alcohol (menos de 12 g al día) se asoció con una reducción de riesgo de 17% para todos los accidentes cerebrovasculares y de un 20% para los EVC de tipo isquémicos.²⁹

La estenosis carotídea juega un papel importante en la prevención secundaria de EVC en pacientes seleccionados, como se abordará en la sección de prevención secundaria.

Prevención secundaria:

Entre los blancos principales a los que se apuntan las estrategias para la prevención secundaria del infarto cerebral son los cambios en el estilo de vida, control de hipertensión, tratamiento de estados de hipercoagulabilidad, terapia antitrombótica y antiplaquetaria.³⁰

a).-Cambios en el estilo de vida

Las guías internacionales exhortan a limitar o eliminar el consumo de alcohol en pacientes en riesgo o que hayan sufrido algún tipo de isquemia cerebral.³⁰ A su vez, es menester eliminar el consumo de tabaco en su totalidad en todos los pacientes por representar un factor de riesgo vascular importante.

Son ampliamente conocidos los beneficios que ofrece realizar ejercicio de manera moderada y regular, no solo para la prevención de enfermedades vasculares, sino también en la diabetes mellitus, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad renal crónica, etc (31). La AHA (American Heart Association) llama “actividad física moderada” a aquella que es capaz de hacer sudar o aumenta la frecuencia cardiaca de manera considerable.³⁰

La reducción de peso per se no ha demostrado disminuir el riesgo de enfermedad cerebral.¹ No obstante, esta acción sí logra impactar en otros factores de riesgo vasculares, como la hipertensión, glicemia y dislipidemia.

Los hábitos alimenticios son piedra angular entre las intervenciones para los pacientes en riesgo o con enfermedad vascular cerebral. Desde hace tiempo se habla de los beneficios que conlleva la dieta Mediterránea, siendo esta modalidad la que cuenta con mayor sustento y recomendación en las guías de la AHA.³⁰ Sobre el consumo de sodio, la AHA recomienda reducir el consumo a

<2400mg por día en pacientes que se pueden ver beneficiados con el control de la presión arterial.³¹ La suplementación con vitaminas y minerales no ha demostrado ofrecer beneficios.

b).-Atención a los factores de riesgo vascular

Hipertensión Arterial

El control de la presión arterial ha sido ampliamente estudiado para la prevención de EVC. Entre los trabajos más importantes se encuentra el estudio PROGRESS³² que estudió la recurrencia de enfermedades vasculares cerebrales, incluyendo 6,100 pacientes con antecedente de isquemia cerebral, isquemia transitoria o hemorragia cerebral. Se sometió a asignación por azar la administración de perindopril vs placebo, añadiendo indapamida al grupo de perindopril. Se encontró una reducción de RR del 28% (IC 95%, 17 a 38%) para los pacientes con uso único de perindopril y del 43% para los pacientes en el grupo con perindopril + indapamida. Así mismo, en el estudio PATS realizado en China que consistió en un estudio clínico doble ciego con indapamida vs placebo para prevenir de recurrencia de eventos vasculares cerebrales durante 2 años de seguimiento. Se documentó una reducción de la presión arterial con una media de 6.8/3.3 mmHg en el grupo que recibió 2.5mg diarios de indapamida vs 5.9/1.7 mmHg en el grupo que recibía placebo. La incidencia de recurrencias de EVC fue menor en el grupo de indapamida (143 vs 219 pacientes

en el grupo placebo con un hazard ratio de 0.69; IC 95%: 0.54-0.89; $P < 0.01$).³³ Por otro lado, se ha estudiado el uso de Telmisartan (estudio PRO-FESS) como monoterapia en la prevención de recurrencia en EVC, sin encontrar una disminución importante en dicho evento.³⁴ La AHA recomienda iniciar la terapia antihipertensiva en pacientes con cualquier tipo de isquemia cerebral previa y tensión arterial sistólica sostenida ≥ 140 mmHg o diastólica ≥ 90 mmHg.³⁰

Riesgo de trombosis y embolismo

Los pacientes con isquemia cerebral se benefician del uso de terapias antitrombóticas, con especificaciones para cada caso:

El uso de Aspirina como inhibidor de agregación plaquetaria ha mostrado reducir la recurrencia de eventos cardiovasculares e isquémicos cerebrales; un meta-análisis realizado en 2002,³⁵ mostró el beneficio en pacientes con riesgo de presentar eventos vasculares oclusivos, utilizando dosis bajas de Aspirina (75-150mg diarios) a largo plazo. Otro antiagregante plaquetario que ha mostrado benéfico para estos pacientes es el clopidogrel; el estudio CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events) comparó el uso de clopidogrel (75mg diarios) vs Aspirina (325mg diarios) para la prevención de recurrencia en pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica, encontrando mayor efectividad del clopidogrel, con un perfil de seguridad similar al de las dosis medias de aspirina.³⁶

Por otro lado, los pacientes con fibrilación auricular no valvular encuentran mayor beneficio en la prevención de isquemia cerebral con el uso de anticoagulantes, como la warfarina, en comparación con los antiagregantes plaquetarios, como la aspirina.^{37,38} Sin embargo, el riesgo de sangrado cerebral aumenta de manera importante con el uso de Warfarina.³⁹ En respuesta a esta problemática, podemos optar por los “nuevos anticoagulantes orales”; como dabigatran,⁴⁰ apixaban,⁴¹ y rivaroxabán,⁴² los cuales han demostrado reducir el riesgo embolismo, con un riesgo de sangrado menor que la warfarina en pacientes con fibrilación auricular no valvular.

Dislipidemias

El uso de terapia de alta Intensidad con estatinas está altamente recomendado para la reducción de riesgo de recurrencia en pacientes con isquemia cerebral de origen aterosclerótico, sin importar los niveles de LDL.⁴³ En 2006, el grupo SPARCL publicó los resultados de un estudio doble ciego en el que incluyeron 4731 pacientes con infarto cerebral o isquemia cerebral transitoria, los cuales fueron asignados al azar a recibir atorvastatina (80mg diarios) vs placebo. La incidencia de infarto cerebral fue menor en el grupo con atorvastatina (11.2% vs 13.1; $P = 0.03$) en comparación con el grupo placebo.⁴⁴

En aquellos pacientes con intolerancia a las dosis altas de atorvastatina, se puede optar por el uso

de terapias de intensidad moderada (ej. atrovastatina 10-20mg diarios o pravastatina 40-80mg diarios) o intensidad baja (ej. pravastatina 10-20mg diarios).⁴³

Hiperglicemia

A pesar de que el control estricto de glucosa sérica no ha demostrado hasta la fecha, mejorar las complicaciones macrovasculares de la diabetes mellitus.

Ateroescclerosis Intra y Extra craneal

Ateroescclerosis Intracraneal

La enfermedad aterosclerótica intracraneal (EAI) es una causa relativamente rara de infartos cerebrales, ocasionando aproximadamente el 8% de los eventos isquémicos en población blanca de Estados Unidos,⁴⁵ no así en las poblaciones orientales, donde representa del 30% al 50% de las Isquemias Cerebrales.⁴⁶ Se ha tratado de mostrar la utilidad y seguridad de las intervenciones invasivas para la EAI con el fin de prevenir futuros eventos isquémicos, habiendo fallado en ambos rubros frente a la terapia médica no invasiva,⁴⁷ siendo el cilostazol en monoterapia o de la mano con Aspirina, el antiagregante plaquetario de elección en los EAI ya que ha demostrado una mayor efectividad en comparación con aspirina y clopidogrel.^{46,48}

Ateroescclerosis Carotidea

A diferencia de la EAI, la enfermedad aterosclerótica carotidea (EAC) es responsable de un número importante de eventos isquémicos, representando hasta el 20% de todos los casos. En relación al tratamiento, la terapia invasiva suelen ser la de elección para tratar la estenosis carotidea sintomática.⁴⁹ Las técnicas más usadas y estudiadas son la endarterectomía carotidea y la angioplastia con *stent* intracarotídeo. El estudio CREST⁵⁰ comparó ambos procedimientos sin encontrar diferencias significativas para la prevención de infarto cerebral. Sin embargo, se observó un número mayor de casos de EVC en el grupo sometido a la colocación de *stent* y un mayor número de Infartos al miocardio relacionados al grupo sometido a endarterectomía. No obstante, en paciente con >70 años se recomienda la endarterectomía sobre la angioplastia, ya que este último llega a presentar hasta el doble de casos de EVC.⁵¹

CONCLUSIÓN

La prevención secundaria es piedra angular para el tratamiento y seguimiento de pacientes que han sufrido algún tipo de Isquemia Cerebral. Los Médicos generales y especialistas en México y Latinoamérica deben hacer conciencia en la población sobre los riesgos que conlleva el estilo de vida Occidental en relación con nuestra desventaja étnica frente a los caucásicos en tema de EVC. La correcta identificación de los factores de

riesgo de manera individual y, así mismo, la etiología en cada uno de estos casos puede ser de gran ayuda para prevenir recurrencias y ofrecer terapias individualizadas. La recomendación más aceptada en estos pacientes es el control estricto de cualquier enfermedad que confiera riesgo (ej. Diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemia, etc), en adyuvancia con el inicio de dietas aceptadas (ej. Dieta Mediterránea) y el cese absoluto del consumo de tabaco y alcohol, así como el de drogas ilegales, para todos los pacientes con EVC previo. El uso de antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes orales está muy bien estudiado y su uso está descrito para la prevención de infarto cerebral, con especificaciones para el uso de cada uno de ellos. Por último, en pacientes con enfermedad aterosclerótica intracraneal se prefiere la terapia médica con cilostazol por encima de las opciones invasivas. No así en la enfermedad aterosclerótica carotídea, donde se puede optar por la angioplastia y la endarterectomía, con preferencia de la endarterectomía en pacientes >70 años.

Declaración de conflicto de interés:

Los autores de este artículo declaramos no tener ningún tipo de conflicto de intereses, ni ninguna relación económica, personal, política, interés financiero ni académico que pueda influir en nuestro juicio. Declaramos, además, no haber recibido ningún tipo de beneficio monetario, bienes ni subsidios de alguna fuente que pudiera tener interés en los resultados de esta investigación.

REFERENCIAS

1. Sacco R, Kasner S, Broderick J, Caplan L, Connors J, Culebras A, 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(7):2064-2089.
2. Ovbiagele B, Nguyen-Huynh M. Stroke Epidemiology: Advancing Our Understanding of Disease Mechanism and Therapy. *Neurother* 2011;8(3):319-329.
3. Ramirez L, Kim-Tenser M, Sanossian N, Cen S, Wen G, He S, et al. Trends in Acute Ischemic Stroke Hospitalizations in the United States. *J Am Heart Assoc* 2016;5(9): e004026.
4. Chong J, Sacco R. Epidemiology of Stroke in Young Adults: Race/Ethnic Differences. *J Thromb Thrombolysis* 2005;20(2):77-83.
5. Béjot Y, Bailly H, Durier J, Giroud M. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. *Presse Med* 2016;45(12):391-398.
6. Marquez-Romero J, Arauz A, Góngora-Rivera F, Barinagarrementeria F, Cantú C. The Burden of Stroke in México. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2018;24(1): 22-32.
7. Cantú-Brito C, Ruiz-Sandoval J, Murillo-Bonilla L, Chiquete E, León-Jiménez C, Arauz A, et al. The First Mexican Multicenter Register on Ischaemic Stroke (The PREMIER Study): Demographics, Risk Factors and Outcome. *Int J Stroke* 2011;6(1):93-4.
8. Baños-González M, Cantú-Brito C, Chiquete E, Arauz A, Ruiz-Sandoval J, Villarreal-Careaga J, et al. Presión arterial sistólica y pronóstico funcional en pacientes con enfermedad vascular cerebral aguda: Registro mexicano de enfermedad vascular cerebral. *Arch Cardiol Méx* 2011;6(3):169-175.

9. Arauz A, Chiquete E, Villarreal-Careaga J. Mortalidad por enfermedad vascular cerebral en México, 2000-2008: Una exhortación a la acción. *Rev Mex Neuroci* 2011;12:235-41.
10. Wolf P, D'Agostino R, Belanger A, Kannel W. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke* 1991;22(3):312-318.
11. Howard V. Reasons Underlying Racial Differences in Stroke Incidence and Mortality. *Stroke* 2013;44(6, Supplement 1):S126-S128.
12. Smith M, Risser J, Lisabeth L, Moye L, Morgenstern L. Access to Care, Acculturation, and Risk Factors for Stroke in Mexican Americans: The Brain Attack Surveillance in Corpus Christi (BASIC) Project. *Stroke* 2003;34(11):2671-2675.
13. Seshadri S, Debette S. Risk Factors for Cerebrovascular Disease and Stroke. 1st. Ed. Oxford University Press; 2015:pp10.
14. Lewington S, Clarke R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360(9349):1903-1913.
15. Chobanian A, Bakris G, Black H. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *JAMA* 2003;21(19):2560-72.
16. Staessen J, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze G, Birkenhäger W, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997;350(9080):757-764.
17. Kawachi I. Smoking Cessation and Decreased Risk of Stroke in Women. *JAMA* 1993;269(2):232.
18. Wolf P. Cigarette Smoking as a Risk Factor for Stroke. *JAMA* 1988;259(7):1025.
19. Peters S, Huxley R, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775 385 individuals and 12 539 strokes. *Lancet* 2014;383(9933):1973-1980.
20. Boden-Albala B, Cammack S, Chong J, Wang C, Wright C, Rundek T et al. Diabetes, Fasting Glucose Levels, and Risk of Ischemic Stroke and Vascular Events: Findings from the Northern Manhattan Study (NOMAS). *Diabetes Care* 2008;31(6):1132-1137.
21. Iso H, Jacobs D, Wentworth D, Neaton J, Cohen J. Serum Cholesterol Levels and Six-Year Mortality from Stroke in 350,977 Men Screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *NN Engl J Med* 1989;320(14):904-910.
22. Horenstein R, Smith D, Mosca L. Cholesterol Predicts Stroke Mortality in the Women's Pooling Project. *Stroke* 2002;33(7):1863-1868.
23. Kurth T, Everett B, Buring J, Kase C, Ridker P, Gaziano J. Lipid levels and the risk of ischemic stroke in women. *Neurol* 2007;68(8):556-562.
24. Lindstrom E, Boysen G, Nyboe J. Influence of total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol, and triglycerides on risk of cerebrovascular disease: the Copenhagen city heart study. *BMJ* 1994;309(6946):11-15.
25. Bang O, Ovbiagele B, Kim J. Nontraditional Risk Factors for Ischemic Stroke. *Stroke* 2015;46(12):3571-3578.
26. Kurth T, Gaziano J, Berger K, Kase C, Rexrode K, Cook N et al. Body Mass Index and the Risk of Stroke in Men. *Arch Intern Med* 2002;162(22):2557.

27. Rexrode K. A Prospective Study of Body Mass Index, Weight Change, and Risk of Stroke in Women. *JAMA* 1997;277(19):1539.
28. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: A systematic review. *Neurol* 2007;69(6):546-554.
29. Reynolds K, Lewis B, Nolen J, Kinney G, Sathya B, He J. Alcohol Consumption and Risk of Stroke. *JAMA*. 2003;289(5):579.
30. Kernan W, Ovbiagele B, Kittner S. Response to Letter Regarding Article, "Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association". *Stroke* 2015;46(4):e87-e89.
31. Willis B, Gao A, Leonard D, DeFina L, Berry J. Midlife Fitness and the Development of Chronic Conditions in Later Life. *Arch Intern Med* 2012;172(17):1333.
32. Progress Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;29(9287):1033-41.
33. Liu L, Wang Z, Gong L, Zhang Y, Thijs L, Staessen J et al. Blood pressure reduction for the secondary prevention of stroke: a Chinese trial and a systematic review of the literature. *Hypertens Res* 2009;32(11):1032-1040.
34. Sloan M. Telmisartan did not prevent recurrent stroke or major cardiovascular events. *N Engl J Med* 2008 18;359(12): 1225–1237.
35. Trialists Collaboration A. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324(7329):71-86.
36. Gent M, Beaumont D, Blanchard J, Coffman J. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348(9038):1329-1339.
37. Atrial Fibrillation Investigators. Risk Factors for Stroke and Efficacy of Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation. *Arch Intern Med* 1994;154(13):1449.
38. Hart R, Pearce L, Aguilar M. Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146(12):857.
39. Fang M, Go A, Chang Y, Hylek E, Henault L, Jensvold N et al. Death and Disability from Warfarin-Associated Intracranial and Extracranial Hemorrhages. *Am J Med* 2007;120(8):700-705.
40. Nagarakanti R, Ezekowitz M, Oldgren J, Yang S, Chernick M, Aikens T et al. Dabigatran Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation: An Analysis of Patients Undergoing Cardioversion. *Circ* 2011;123(2):131-136.
41. Granger C, Alexander J, McMurray J, Lopes R, Hylek E, Hanna M et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(11):981-992.
42. Patel M, Mahaffey K, Garg J, Pan G, Singer D, Hacke W et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(10):883-891.
43. Stone N, Robinson J, Lichtenstein A, Bairey Merz C, Blum C, Eckel R et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. *Circ* 2013;129(25 suppl 2):S1-S45.

44. Amarenco P, Goldstein LB. High-Dose Atorvastatin after Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med* 2006; 355:549-559.
45. Kim J, Kang D, Kwon S. Intracranial Atherosclerosis: Incidence, Diagnosis and Treatment. *JJ Clin Neurol* 2005;1(1):1-7.
46. Koo J. The Latest Information on Intracranial Atherosclerosis: Diagnosis and Treatment. *Interv Neurol* 2015; 4(1-2):48-50.
47. Henkes H, Bänzner H, Nelson P. Comment on: Stenting Versus Aggressive Medical Therapy for Intracranial Arterial Stenosis. *N Engl J Med* 2011 1;21(4):257-9.
48. Kwon S, Kim J. Antithrombotic Therapy. *Front Neurol Neurosci. Basel, Karger, 2016, vol 40, pp 141-151.*
49. Wabnitz A, Turan T. Symptomatic Carotid Artery Stenosis: Surgery, Stenting, or Medical Therapy?. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2017;19(8):62.
50. Mantese V, Timaran C, Chiu D, Begg R, Brott T. The Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stenting Trial (CREST): Stenting Versus Carotid Endarterectomy for Carotid Disease. *Stroke* 2010;41(10, Supplement 1):S31-S34.
51. Moneta G. Short-term outcome after stenting versus endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a preplanned meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2010;376(9746):1062-73.