

FACTORES DE RIESGO DE LA ENFERMEDAD CEREBRO VASCULAR (ECV)

Dra. Jenny Franco*, Dr. Germán Cifuentes**, Dr. Oscar Vaca*, Dra. Patricia Guzmán*,
Dr. Santiago Cadena*, Dr. Mario Rivera*, Dra. Patricia Mogrovejo*, Dr. Bolívar Guevara*.

AGRADECIMIENTO:

Al Sr. Dr. Marcelo Placencia A. por la valiosa orientación Epidemiológica brindada.

RESUMEN

Las enfermedades cerebro vasculares se ubican entre las primeras causas de mortalidad a nivel mundial para poder prevenir las, es fundamental ante todo la identificación de sus factores de riesgo.

Los factores de más importancia, que actúan como variables independientes y que son modificables, en orden de frecuencia son los siguientes: hipertensión arterial, enfermedades cardíacas, diabetes, niveles elevados de lípidos sanguíneos, tabaquismo, alcoholismo, enfermedad carotídea asintomática y crisis isquémica transitorias; pero hay otros factores de riesgo que adquieren importancia cuando están acompañando a cualquiera de las variables anteriores, es decir son variables dependientes, nos referimos a obesidad, contraceptivos orales, migraña, abuso de drogas, valores de laboratorio alterados y ciertas infecciones. Cabe anotar que también existen otros de dudosa importancia como son dieta, temperatura ambiental, etc.

INTRODUCCION

Las ECV son las causas más frecuentes de mortalidad en la mayoría de países, incluso en los "desarrollados", causan incalculables pérdidas económicas, sociales y humanas (1) y no sólo mortalidad, sino lo que

es peor, discapacidad, ya que por cada ECV fatal hay 3 o 4 no fatales y un tercio de ellas ocasionan discapacidad a largo plazo (2).

Es por esto que si queremos reducir la incidencia y mortalidad ocasionadas por esta causa se requiere trabajar en la prevención primaria, secundaria y terciaria, lo cual abarca también el reconocimiento de los factores de riesgo y su control, así como el tratamiento médico y quirúrgico de acuerdo a cada caso. En esta revisión nos ocuparemos de la primera parte que constituye el reconocimiento de estos factores.

FACTOR DE RIESGO

Es cualquier característica, atributo, condición o circunstancia que hace a una persona más vulnerable a la aparición de una determinada enfermedad (3), en este caso ECV. La identificación de estos, contribuyen para orientar objetivamente la planificación de actividades, tendientes a eliminar o disminuir el impacto de una enfermedad, tal como la ECV, de allí la importancia de los mismos (4,5,6), la presencia de algún factor de riesgo, o combinación de ellos no predice que va a ocurrir una ECV y contrariamente, su ausencia o desconocimiento implica que no va a ocurrir; sin embargo hay mayor probabilidad de que por esa influencia, se dé la enfermedad (7). En el estudio de Framingham se sugiere que un 10o/o de la población asintomática en

* Departamento de Docencia e Investigación Hospital "Carlos Andrade Marín".

** Hospital Eugenio Espejo.

la que ocurrirá el 50o/o de las ECV, es susceptible de identificación (8,9).

Ralph L. Sacco divide a estos factores en dos grupos, los no modificables y los modificables, entre los primeros están la edad, el sexo, factores familiares o genéticos y la raza; y entre los modificables están la hipertensión arterial, las enfermedades cardíacas, la diabetes, los lípidos sanguíneos, el tabaquismo, el alcoholismo, la enfermedad carotídea asintomática y las crisis isquémicas transitorias (10). Otros autores dan más importancia a los factores señalados como modificables, aunque no los agrupan de esta manera (6,9,11, 12,13). Además hay otro grupo al que se denomina factores de riesgo potenciales pero estos necesitan confirmación, los detallamos más adelante.

Los factores de riesgo también cambian de acuerdo al tipo de ECV de la que se esté hablando.

FACTORES DE RIESGO NO MODIFICABLES

EDAD: Es el determinante más potente de ECV, la incidencia aumenta exponencialmente con la edad, la mayoría de ECV ocurren a partir de la sexta década de la vida (4,5,7,9,10). Según el estudio de Rochester, Minnesota, el incremento en la tasa de incidencia de ECV es de 10o/o por cada año de edad y en el de Framingham la tasa se duplica por cada década (10).

SEXO: En el estudio de Rochester, la tasa de incidencia de ECV fue 70o/o más elevada en hombres, tanto para ECV lacunar como no lacunar. En el estudio de Framingham la proporción hombre mujer fue de 1.3:1 en ECV general; pero difiere según el subtipo, así el infarto es más frecuente en hombres, la hemorragia parenquimatosa es similar en ambos sexos y la HSA (hemorragia subaracnoidea) es mucho más frecuente en mujeres que en varones (10).

FACTORES FAMILIARES Y GENÉTICOS: Como variables independientes no hay datos concluyentes de que favorezcan la aparición de ECV, quizá sean importantes en otras variables como HTA, Diabetes, o en el tipo de ECV que tal vez si sea influenciado por genética o factores familiares (7,12). Si existiera una predisposición familiar ésta es difícil de demostrar, por falta de estudios familiares y a pesar de que hubieran algunos casos en la misma familia no es posible demostrarlo debido a que la mayoría de estudios son de prevalencia transversal y no prospectivos (5).

Sacco, sin embargo menciona tres trabajos que

tienen relación con la herencia, el uno realizado en el Sur de California en que la historia familiar de ECV en el primer grado de parentesco fue determinante de mortalidad en mujeres, el otro realizado en hombres de Suecia, en los cuales una historia materna de muerte por ECV fue un factor predictor independiente de ECV, y el último es un trabajo realizado analizando registros de gemelos, en el cual se encontró que la tasa de ECV para gemelos monocigóticos fue de 17.7o/o y para dicigóticos de 3.6o/o dando un riesgo relativo de 4.3 (10).

RAZA: Pocos estudios tienen una muestra con suficiente mezcla étnica/racial como para comparar la incidencia de ECV, a pesar de esto se mencionan diferencias entre blancos y negros, la incidencia de ECV en los segundos es mayor, pero esto podría deberse a predisposición a ciertas enfermedades como hipertensión arterial o diferencias socioeconómicas y acceso a cuidado médico (10).

Wolf et al, citan trabajos en los que se establecen diferencias raciales en Japoneses; ellos tienen tasas más altas de mortalidad por ECV y por enfermedades cardíacas pero esto sucede en aquellos que residen en el Japón, fuera de allí esta tendencia disminuye, por lo cual se podría pensar que hay mayores determinantes ambientales que patrones raciales y étnicos. Además las diferencias raciales disminuyen con el avance de la edad (14).

FACTORES DE RIESGO MODIFICABLES

HTA: Luego de la edad, la HTA es la más común determinante de ECV (6,10,11,12,14), por su gran prevalencia (4,5). Según la OMS, en todas las áreas geográficas estudiadas hay evidencia de que la hipertensión sistólica, diastólica o una combinación de ambas son factores de riesgo para todas las formas de ECV y también hay firme evidencia de que el tratamiento de la misma disminuye su incidencia (6,7,10,11).

En la población de Framingham, la hipertensión sistólica (>160 mm Hg) en ausencia de hipertensión diastólica (<95 mm Hg) se asoció con incremento en la incidencia de infarto cerebral aterotrombótico (ICA) en todas las edades y en ambos sexos, por supuesto independiente de la concentración de lípidos sanguíneos. La hipertensión sistólica aislada aumenta desproporcionadamente con la edad, tanto que el 18o/o de hombres y el 30o/o de mujeres poseen este atributo, siendo más evidente desde los 65 años.

La presión sistólica es un factor de riesgo inde-

pendiente para ECV, está dado por rigidez arterial (4)

Los hipertensos presentan siete veces más ECV que los normotensos, el riesgo es directamente proporcional a la presión arterial en cualquier edad y sexo (4,5,10). La tasa de ICA es tres veces mayor que la de un normotenso (11) las personas con hipertensión sistólica aislada tienen 2 a 4 veces más ECV que las normotensas (14).

ENFERMEDAD CARDIACA: Ha sido claramente asociada con el incremento del riesgo de ECV isquémica (10).

En América del Norte, Europa y China hay evidencia fuerte de que la enfermedad cardíaca reumática (valvular), la enfermedad de arteria coronaria con infarto de miocardio (especialmente transmural y con compromiso de la pared anterior) y las arritmias cardíacas (fibrilación auricular crónica) son factores de riesgo independientes, predictores de ECV especialmente isquémica (7,10,14). En tanto que la hipertrofia ventricular izquierda es factor de riesgo para todas las ECV. El rol que cumple en las ECV hemorrágicas aun no está aclarado (7).

Independientemente del nivel de presión arterial, la persona que tenga enfermedad cardíaca tiene en doble de riesgo de ECV (14).

El corazón es la mayor fuente de émbolos cerebrales provenientes de desordenes valvulares congénitos o adquiridos, de vegetaciones infecciosas y no infecciosas o por trombos formados en el endocardio después de infarto de miocardio o arritmias (15).

También tienen asociación con ECV: prolapso de la válvula mitral (tiene alta prevalencia en pacientes jóvenes con ECV inexplicada), calcificación anular de la mitral, foramen oval patente (quizá causa ECV por embolismo paradójico), enfermedad aterosclerótica cuyos niveles de lípidos se elevaron antes de los 55 años, aunque la diferencia fue estadísticamente significativa sólo en varones; estudiando cada lípido por separado, sin intervención de otros factores de riesgo se observó que sólo el colesterol contribuye independiente al riesgo, sobre los 55 años no hay esta correlación (4,5,14).

El mecanismo podría ser así, acumulación de depósitos grasos, degeneración de las paredes arteriales, agregación plaquetaria, hiperviscosidad e hipercoagulabilidad (15).

TABAQUISMO: Hasta hace 10 años este hábito no era considerado como factor de riesgo, hoy hay suficiente evidencia para catalogarlo como tal en todas las ECV, en especial para la isquémica (7,10) y la hemorragia subaracnoidea (17). El suspender el hábito, lo elimina como factor de riesgo (7), mientras que si continúa, el riesgo se incrementa de acuerdo al número de años que han fumado, excepto luego de los 75 años (17).

En el estudio de Framingham, los grandes fumadores masculinos tuvieron tres veces más ictus que los no fumadores y el impacto fue mayor en los más jóvenes, en concordancia con el número de cigarrillos fumados; en las mujeres no se dio esta correlación. Probablemente este hábito actúa aumentando la agregación plaquetaria, elevando los valores de carboxihemoglobina o favoreciendo la exitabilidad del miocardio (5), o incrementando la viscosidad sanguínea, elevando los niveles de fibrinógeno, y elevando la presión sanguínea (10). Aunque otros creen que el fumar acelera la aterosclerosis aumentando la tendencia trombótica (17).

Hay incluso trabajos con control angiográfico en los que se designa al tiempo de tabaquismo y a la hipertensión como los más potentes predictores de aterosclerosis de la carótida intracraneal, incluso más que los niveles de lípidos en el suero (18).

ALCOHOLISMO: Para la OMS y autores como Kokkinos et al, los episodios de alcoholismo agudo y crónico son sugestivos pero no concluyentes de contribuir a la aparición de ECV (7,17). En la China rural hay una correlación entre alcoholismo y ECV pero no en área urbana (7). En otras poblaciones como la de Framingham no se ha encontrado esta relación (5).

Se mencionan varios mecanismos para aumentar esta influencia, tales como hipertensión, estados de hipercoagulabilidad, arritmias cardíacas y flujo sanguíneo cerebral disminuido, aunque por otro lado se tica del arco aórtico y aneurisma septal atrial (10). La patología cardíaca también refleja hipertensión arterial sostenida (5).

En un estudio realizado en Japón, con enfermedad isquémica cardíaca, concluyen que la aterosclerosis coronaria y la edad son importantes factores de riesgo para infarto cerebral silente (ICS) por microémbolos de origen cardíaco o carotídeo. Mientras más severa fue la coronariopatía más frecuentes fueron ICS (13).

DIABETES: Es un factor de riesgo de potencia considerable para ECV isquémica, enfermedad de grandes vasos, en casi toda América del Norte y Europa pero es cuestionable su impacto en enfermedad de pequeño vaso (4,5,7,10,16). Igualmente es discutido su papel en ECV hemorrágica. A pesar de esto, algunos países como Japón y China no aceptan a esta enfermedad como factor de riesgo para ECV. Tampoco hay evidencia de que controlando la Diabetes disminuya la incidencia de ECV, lo que si está comprobado, es que con el control de la hiperglicemia disminuye la severidad del daño cerebral, durante el período agudo de la ECV (7).

Kannel y Col. indican que el gradiente de riesgo para IAC, es más acentuado en mujeres que en hombres, proporcional a su vez a los niveles hemáticos de glucosa. Debido a la mayor gravedad, o a un efecto metabólico diferente los diabéticos tratados con insulina presentan un riesgo mayor (4,5,10).

Abbott y Col. realizaron un trabajo en Honolulu revisando los factores de riesgo en 12 años, tomando en cuenta diabéticos y no diabéticos, libres de enfermedad coronaria e historia de ECV, y encontraron que el riesgo para ECV tromboembólica de aquellos con niveles de glicemia ubicado en el percentil 80, tuvieron 1,4 más riesgo de los que estaban en percentil 20, el riesgo también fue mayor comparando las glucosurias (16).

ELEVACION DE LOS NIVELES DE LIPIDOS EN SANGRE: Según la OMS (1989), sólo en algunas poblaciones la elevación de los lípidos sanguíneos son un factor de riesgo sugestivo de ECV isquémica. La elevación de lípidos, particularmente los niveles de LDL son por un factor de riesgo para aterosclerosis, por su efecto en la aterosclerosis afirmamos que el reducirlos, disminuye el riesgo para ECV (7).

Sin embargo otros autores como Kannel y Col. basados en el estudio de Framingham anotan que la asociación de lipemia con Infarto Aterotrombótico Cerebral (IAC) es más débil que con cardiopatía coronaria, pero la correlacionan con ictus prematuros en señala un cierto efecto protector en personas que ingieren poca o moderada cantidad de licor (dos o tres tragos al día para hombres y uno a tres para mujeres) (10,14,17), en tanto que los consumidores pesados de alcohol (seis o más tragos al día) tienen un importante incremento en la prevalencia de hipertensión, coronariopatías y arritmias (17). La sociación de infarto isquémico con adultos jóvenes que ingieren licor cró-

nicamente o que tienen intoxicaciones agudas es más evidente (10).

El alcohol con o sin enfermedad de hígado puede provocar trombocitopenia o alteración en la función plaquetaria y los que abusan del alcohol con daño hepático, tienen disminución de los factores de coagulación e incremento de fibrinólisis y coagulación intravascular diseminada (17).

La sociación entre tabaquismo y alcoholismo es muy frecuente, potenciando la hemoconcentración por incremento del hematocrito, aumentando a su vez la viscosidad.

Pueden darse también trastornos como trombocitosis y desordenes cardíacos del ritmo, asociados con intoxicación alcohólica aguda (14).

ENFERMEDAD CAROTIDEA ASINTOMATICA Y CRISIS ISQUEMICAS TRANSITORIAS (TIA): Las personas con enfermedad carotídea asintomática tienen el doble de riesgo de ECV que la población general y se incrementa con la edad (10).

El riesgo de un evento vascular con estenosis menor o igual al 75o/o es de 1,3o/o y para estenosis mayor del 75o/o asciende a 3.3o/o, por TAC se puede detectar que el 19o/o de las personas que tienen enfermedad carotídea asintomática presentan ECV silentes, pero la sintomatología depende de la severidad y progresión de la estenosis, de la circulación colateral, del carácter de la placa ateromatosa y de la propensión a formar trombos en el sitio de la estenosis (10) sin embargo hay otros autores que indican que el riesgo es bajo, fluctuando entre el 0.7 y el 2.3o/o anual (9).

Los TIAS son potentes predictores de subsecuentes ECV, con un riesgo anual de 1 a 15o/o; el primer año después de un TIA se asocia con elevado riesgo para ECV. La amaurosis fugax o la ceguera monocular transitoria tiene gran conexión con un evento cerebral isquémico que generalmente ocurre en el mismo territorio vascular que el inicial TIA (10). Los TIAS demandan manejo médico urgente, temprana evaluación y apropiada intervención para prevenir ocurrencias o recurrencias de ECV (7).

FACTORES POTENCIALES DE RIESGO PARA ECV.

OBESIDAD: Su importancia como variable independiente es desconocida. La obesidad es factor de riesgo para aterosclerosis, enfermedad cardíaca e hipertensión, y quizá secundariamente favorezca la apari-

ción de ECV (5,7).

En el trabajo de Framingham se indica que el incremento por encima del 30o/o del promedio del peso, incrementa el riesgo para ECV y más cuando la obesidad se asocia con hipertensión, diabetes, e incremento de los lípidos sanguíneos (10).

CONTRACEPCION ORAL: Hay varios estudios que proveen evidencia de que los contraceptivos orales, aumentan el riesgo de ECV, en mujeres sanas sin antecedentes que justifiquen la presencia de apoplejías (19)

Los anticonceptivos orales provocan en algunas mujeres un incremento alarmante de los lípidos hemáticos, la glicemia hipertensión arterial; el riesgo relativo es elevado (de 4 a 26 veces más) sin embargo el riesgo absoluto es pequeño (5,7,19).

La tendencia a la trombosis parece que se relaciona con el elevado contenido de estrógenos, mientras que los que contienen progestágenos, aunque tienen un poder contraceptivo menor, son una alternativa de riesgo más bajo (5,7).

Hay estudios que indican que si su uso está asociado con tabaquismo e hipertensión, el riesgo se eleva de manera considerable (10).

Irey y Col. analizaron piezas de autopsia, de pacientes que tuvieron ECV, asociadas al uso de contraceptivos orales y encontraron hiperplasia de la íntima arterial y trombosis, que quizá se deba a estimulación por esteroides exógenos (20).

MIGRAÑA: Hay pocos estudios epidemiológicos, pero el parecer existe esta asociación (10). Por supuesto este diagnóstico debe hacerse por exclusión, y el paciente debe ser un migrañoso conocido que desarrolla el infarto cerebral durante un típico ataque de migraña. Entre 5 y 25o/o de los infartos cerebrales en jóvenes han sido atribuidos a esta causa (21).

DROGAS: A este factor recién se le ha dado importancia, por el incremento dramático de sus consumidores (22). Según Kokkins et al, el abuso de drogas, fue la condición predisponente potencial, más comúnmente identificada en pacientes menores de 35 años, que tuvieron algún tipo de ECV en el Hospital General de San Francisco (17). Klonoff et al, mencionan datos similares pero con declinamiento de la incidencia por cada década de edad (22).

Las drogas pueden llevar a ECV por diferentes

mecanismos dependiendo de la ruta de administración de la droga, los principales son:

a) Embolización de material extraño.- Por inyección de preparaciones de uso oral especialmente de methylphenidate, pentazocine y tripeleamine. Un infarto cerebral puede ocurrir de dos maneras, cuando se inyectan por equivocación en la carótida en lugar de la yugular o porque estas sustancias se depositan en los pulmones, dando una reacción granulomatosa, que produce hipertensión pulmonar y fístulas arteriovenosas, a través de las cuales llega el material extraño al cerebro (17).

b) Vasoconstricción.- Ocurre con varias drogas como cocaína, anfetaminas, methylphenidate, phencyclidine hydrochloride y LSD. La vasoconstricción sistémica conduce a hipertensión y ECV hemorrágica, mientras que la vasoconstricción a nivel cerebral puede ocasionar infarto (17,22).

c) Endocarditis infecciosa.- Puede ocurrir en cualquier persona que abuse de drogas parenterales, a su vez esta conduce a ECV (17).

d) Hipertensión aguda.- Algunas drogas dan esta reacción, y provocan ECV secundariamente, es especial cuando existen anomalías congénitas como aneurismas o malformaciones arterio venosas (22).

e) Vasculitis.- Existen evidencias angiográficas que indican segmentos de desgarros y dilataciones en la parte distal de las arterias cerebrales en relación al abuso de drogas tales como anfetaminas, heroína, cocaína, LSD etc. (17,22).

VALORES DE LABORATORIO ALTERADOS: Muchas pruebas pueden resultar alteradas, las que de alguna manera contribuyen a la presencia de ECV, son las siguientes:

a) Hematocrito (Hcto): su incremento en hombres y su disminución en mujeres, favorece la aparición de apoplejía (7).

La anemia disminuye la saturación de oxígeno y probablemente esto induce a infarto cerebral isquémico, en particular si está anclado con otros factores como hipotensión y enfermedad degenerativa valvular (15).

Policitemia vera y eritrocitosis secundaria, contribuyen al riesgo de ECV en pacientes predisuestos (15).

b) Hemoglobina: En el estudio de Framingham se encontró riesgo para IAC proporcional a las cifras de hemoglobina sanguínea, incluso dentro de los límites normales de oscilación; quienes tenían cifras en el límite

superior presentaron dos veces más ictus que los poseedores de cifras en los límites bajos, el mecanismo es oscuro pero tiene correlación con hipertensión; de manera independiente mantiene un ligero efecto (4,5).

c) Alteraciones en cuanto a número y función plaquetaria.- Es un factor controversial, para algunos no hay datos concluyentes, para otros el incremento de la función plaquetaria contribuye en pacientes predispuestos y se menciona incluso que cerca del 90o/o de pacientes con púrpura trombocitopénica trombótica tienen manifestaciones neurológicas de múltiples ECV (15).

d) Factores de Coagulación.- En estados de deficiencia hereditaria de factores específicos, si no son tratados puede ocurrir hemorragias intracraneales. La terapia anticoagulante sea con warfarínicos o heparina también pueden conducir a una ECV hemorrágica. La coagulación intravascular probablemente es la causa más común involucrada con ECV (15).

e) Hiperuricemia.- Hay evidencia de que es un factor de riesgo sugestivo para todos los tipos de ECV (7).

f) Disproteinemias.- Ambas, macroglobulinemia y cryoglobulinemia contribuyen para provocar ECV, por aumento de la viscosidad del fluido vascular y cambios en las paredes, atribuibles al depósito de complejos autoinmunes (15).

g) Hiperosmolaridad.- Los trastornos de líquidos y electrolitos, por ejemplo hiponatremia o infusión de agentes hiperosmolares, ocasionan cambios en el comportamiento intravascular cerebral, al tratar de compensarlos erróneamente se produce ruptura venosa y estasis hemorrágico (15).

INFECCIONES.— Gran variedad de infecciones con infestación cerebral, han sido descritas como factores de riesgo para todas las ECV, y más para isquémicas; tales como Tuberculosis, Neurocisticercosis, Malaria, Sífilis y Leptospirosis; incluso infecciones bacterianas o virales, lo cual tiene trascendencia en poblaciones expuestas a cierto tipo de infecciones (7).

Según Oscar del Brutto, aproximadamente el 3o/o de pacientes con Neurocisticercosis presentan infartos cerebrales, usualmente lacunares debido a endarteritis, ocasionada por la presencia de cisticercos subaracnoideos, que desencadenan una reacción inflamatoria en las arterias cercanas. Por lo general los pacientes son menores de 40 años y no tienen otro factor de riesgo para ECV (23).

En la Malaria, se indica que hay obstrucción de los vasos cerebrales por circulación de parásitos (15).

SIDA.— Todos los tipos de ECV se producen en el SIDA y pueden ser incluso su manifestación inicial. La incidencia estimada de ECV en adultos jóvenes con SIDA representa de 0,5o/o a 7o/o en estudios clínicos y de 8o/o a 34o/o en estudios de autopsia de pacientes con SIDA. Los mecanismos relacionados con ECV, son variados y comúnmente inaparentes, pueden ser por émbolos de origen cardíaco, particularmente trombos no bacterianos (marantic), por endocarditis o por miocarditis HIV relacionados. La ECV también puede ser secundaria a vasculopatías, herpes zoster, sífilis, criptococosis, tuberculosis, aspergilosis o toxoplasmosis (17).

OTROS FACTORES.— Gran variedad de otros factores han sido estudiados entre ellos, ciertas enfermedades sistémicas que se deben descartar especialmente cuando el ictus sucede antes de los 45 años, estas son: Leucemia, Macroglobulinemia, Encefalopatía hipertensiva, Diabetes grave y Endocarditis bacteriana subaguda (4,5). Pero hay otros aun menos conocidos como personalidad, estilo de vida, tipo de trabajo, condición socioeconómica, factores estacionales, temperatura ambiental baja, dieta con alto contenido de sodio o bajo contenido de potasid, características del agua de consumo (blanda o dura), etc., sin embargo aun no se sabe si son importantes como variables independientes o asociadas a otros factores de riesgo (4,5,7).

BIBLIOGRAFIA

1. World Development Report: Investing in Health. New York. Oxford University. Press 1993.
2. Bonita R, Beaglehole.: Explaining stroke mortality trends. The Lancet 341. June 12:1510-1511. 1993.
3. Ministerio de Salud Pública. OPS/OMS. Principios de Epidemiología para el control de la Malaria. Módulo No. 4. Control de la Enfermedad. Ecuador 1989:34.
4. Kannel William B, Wolf Philip A.: Factores de riesgo de la enfermedad vasculocerebral aterotrombótica. Enfermedad vasculocerebral. J.S. Meyer. Ed. Marin SA. Madrid. 1977: 111-133.
5. Kannel William B, Wolf Philip A.: Epidemiología de las enfermedades vasculares cerebrales. Arteriopatías cerebrales. Dirigida por Ross Russell. Ediciones Toray S.A. Barcelona 1979: 1-25.
6. Shoenberg B.S.: Epidemiología de la enfermedad cerebrovascular isquémica. Simposio internacional sobre isquemia cerebral. Amsterdam 1980: 7-21.
7. Special Report from the World Health Organization. Stroke 1989. Recommendations on Stroke Prevention, Diagnosis, and Therapy. Stroke 1989 Oct; 20(10): 1407-1431.
8. Wolf P.A, Dawber T.R, Kannel W.B y Gordon T.: Epidemiologic assessment of the stroke candidate. Neurology 1973; 23:418.
9. Hachinski Vladimir.: Prognostic indicators in cerebrovascular disease. Cerebrovascular Diseases. Edited by M. Reivich and Hurtig. Raven Press, New York 1983: 41-49.
10. Sacco Ralph L.: Ischemic stroke. 1994: 77-120. Manuscrito entregado.

do en el Primer Curso Ecuatoriano de Investigación en Ciencias Neurológicas. Realizado en Quito, Ecuador del 28 al 30 de Julio de 1994.

11. Wolf Philip A, MD.: An overview of the Epidemiology of Stroke. Stroke 1990 Supplement II Sep; 21 (9): 4-6.
12. Wolf Philip A.: The epidemiology of stroke syndromes. Current Opinion in Neurology and Neurosurgery 1989; 2 (1): 42-46.
13. Tanaka H, Sueyoshi K, Nishino M, Ishida M, Fukunaga R and Abe H.: Silent Brain Infarction and Coronary Artery Disease in Japanese Patients. Arch Neurol 1993 July; 50: 706-709.
14. Wolf Philip A, Kannel William B and Verter Joel.: Current Status of Risk for Stroke. Symposium on Cerebrovascular Disease. Neurologic Clinics 1983 Feb; 1 (1): 317-343.
15. Greer Melvin.: Uncommon causes of stroke. Part 2. Changes in blood constituents and hemodynamic factors. Clinical Neurology. Geriatrics 1978 Jan; 51-56.
16. Abbott R, Donahue R, MacMahon S, Reed D, Yano K.: Diabetes and the risk of stroke. The Honolulu Heart Program, Jama 1987 Feb; 257 (7): 949-952.
17. Kokkinos James, Levine Steven.: Stroke. Neurologic Clinics 1993 Aug; 11 (3): 577-590.
18. Ingall T, Homer D, Baker H, Kottke B, O'Fallon W and Whisnant J.: Predictors of Intracranial Carotid Artery Atherosclerosis. Duration of cigarette smoking and hypertension are more powerful than serum lipid levels. Arch Neurol 1991 July; 48: 687-691.
19. Kick H, Porter J and Rothman K.: Oral contraceptives and nonfatal stroke in healthy young women. Annals of Internal Medicine 1978; 89: 58-60.
20. Irey Nelson, McAllister Hugh and Henry James.: Oral contraceptives and stroke in young women: A clinicopathologic correlation. Neurology 1978 Dec; 28: 1216-1219.
21. Bogousslavsky Julien and Pierre Philippe.: Ischemic stroke in patients under age 45. Neurologic Clinics 1992 Feb; 10 (1): 113-124.
22. Klonoff D, Andrews B, Obana W.: Stroke associated with cocaine use. Arch Neurol 1989 Sep; 46: 989-993.
23. Del Brutto Oscar.: Angeitis del Sistema Nervioso Central. Rev. Ecuat Neurol 1993; 2: 71-74.

do en el Primer Curso Ecuatoriano de Investigacion en Ciencias Neurológicas. Realizado en Quito, Ecuador del 28 al 30 de Julio de 1994.

11. Wolf Philip A, MD.: An overviek of the Epidemiology of Stroke. Stroke 1990 Suplement II Sep; 21 (9): 4-6.
12. Wolf Philip A.: The epidemidlogy of stroke syndromes. Current Opinion in Neurology and Neurosurgery 1989; 2 (1): 42-46.
13. Tanaka H, Sueyoshi K, Nishino M, Ishida M, Fukunaga R and Abe H.: Silent Brain Infarction and Coronare Artery Disease in Japanese Ptients. Arch Neurol 1993 July; 50: 706-709.
14. Wolf Philip A, Kannel William B and Verter Joel.: Current Status of Risk for Stroke. Symposium on Cerebrovascular Disease. Neurologic Clinics 1983 Feb; 1 (1): 317-343.
15. Greer Melvin.: Uncommon causes of stroke. Part 2. Changes in blood constituents and hemodynamic factors. Clinical Neurology. Geriatrics 1978 Jan: 51-56.
16. Abbott R, Donahue R, MacMahon S, Reed D, Yano K.: Diabetes and the risk of stroke. The Honolulu Heart Program, Jama 1987 Feb; 257 (7): 949-952.
17. Kokkinos James, Levine Steven.: Stroke. Neurologic Clinics 1993 Aug; 11 (3): 577-590.
18. Ingall T, Homer D, Baker H, Kottke B, O'Fallon W and Whisnant J.: Predictors of Intracranial Carotid Artere Atherosclerosis. Duration of cigarette smoking and hypertension are more powerful than serum lipid levels. Arch Neurol 1991 July; 48: 687-691.
19. Kick H, Porter J and Rothman K.: Oral contraceptives and nonfatal stroke in healthy young women. Annals of Internal Medicina 1978; 89: 58-60.
20. Irely Nelson, McAllister Hugh and Henry James.: Oral contraceptives and stroke in young women: A clinicopathologic correlation. Neurology 1978 Dic. 28: 1216-1219.
21. Bogousslavssky Julien and Pierre Philippe.: Isquemic stroke in patients under age 45. Neurologic Clinics 1992 Feb; 10 (1): 113-124.
22. Klonoff D, Andrews B, Obana W.: Stroke associated with cocaine use. Arch Neurol 1989 Sep; 46: 989-993.
23. Del Brutto Oscar.: Angetis del Sistema Nervioso Central. Rev. Ecuat Neurol 1993; 2: 71-74.