

## Registro APICA: prevalencia de arteriopatía periférica y síndrome metabólico en pacientes con isquemia cerebral aguda

E

n pacientes con aterosclerosis sintomática, la enfermedad polivascular sintomática es frecuente. Uno de cada seis pacientes con ictus, cardiopatía isquémica o enfermedad arterial periférica (EAP) tienen afectación sintomática que afecta a uno o dos territorios vasculares más<sup>1</sup>. Ello hace que la aterosclerosis sea manejada y tratada como una enfermedad sistémica.

Una de cada 16 personas mayores de 40 años de edad tiene EAP. La claudicación intermitente es la manifestación más frecuente y las principales causas de muerte son la cardiopatía isquémica (CI) y el ictus<sup>2</sup>. Las personas con EAP asintomática tienen, probablemente, el mismo riesgo de sufrir episodios vasculares y muerte que las personas con claudicación intermitente<sup>3</sup>. La determinación del índice tobillo brazo (ITB) es un método no invasivo, accesible, sencillo y reproducible para detectar la presencia de EAP; un ITB inferior o igual a 0,9 tiene una sensibilidad del 95% y una especificidad del 100% para detectar EAP<sup>4</sup>.

En una revisión de 11 estudios que incluyó a 44.590 personas de seis países diferentes se demostró cómo en la población general un ITB bajo (< 0,9) se asocia con un riesgo incrementado de mortalidad global, mortalidad vascular, enfermedad coronaria e ictus<sup>5</sup>.

El ITB está significativamente disminuido en los pacientes con ictus isquémico en comparación con la población general, tal como se observó en un estudio japonés de 114 pacientes con ictus; en este mismo estudio un ITB bajo se asoció de forma significativa con el grado de estenosis de las grandes arterias intracraneales<sup>6</sup>.

Con la aparición del término “resistencia a la insulina” hace dos décadas se ha ido desarrollando el concepto de síndrome metabólico<sup>7</sup> (SM), en el que se asocia la obesidad abdominal (visceral o central) con una serie de anomalías metabólicas que confieren al sujeto que lo presen-

ta un mayor riesgo para desarrollar diabetes mellitus (DM) y episodios vasculares<sup>8-10</sup>. En la actualidad los factores considerados para conformar el SM son la alteración del metabolismo de la glucosa, el aumento de las cifras de presión arterial (PA), la hipertriglicéridemia, unas concentraciones bajas de colesterol HDL y la obesidad abdominal. Si bien el umbral de estas variables para definir al SM es tema de discusión, en la actualidad se consideran los criterios modificados del *Adult Treatment Panel III (ATP-III)*<sup>11</sup> y los de la International Diabetes Federation (IDF)<sup>12</sup> como los más vigentes.

En estudios previos<sup>13</sup> el SM se ha asociado con un aumento del riesgo de ictus isquémico<sup>14-19</sup>, tal como se evidencia en un meta-análisis reciente<sup>20</sup>. Sin embargo, en nuestro conocimiento sólo dos estudios han evaluado la prevalencia de SM en pacientes con ictus isquémico, AIT e infarto cerebral<sup>21,22</sup>.

## El estudio APICA

Ya que las prevalencias de EAP asintomática detectada mediante la medición de ITB y la de SM en pacientes con ictus están escasamente estudiadas en la actualidad, surgió en el año 2007 el estudio APICA (Prevalencia de arteriopatía periférica y síndrome metabólico en pacientes con isquemia cerebral aguda).

El objetivo primario del estudio APICA es conocer la prevalencia de enfermedad arterial periférica (EAP) mediante la medición del ITB y del SM según los criterios ATP III modificados e IDF en el paciente que ha sufrido un ictus isquémico (AIT o infarto cerebral) de origen no cardioembólico, que incluye ateroscleróticos, lacunares y de origen desconocido o indeterminado en nuestro país.

Los objetivos secundarios son:

- Analizar el valor pronóstico del ITB < 0,9 en el riesgo de ictus recurrente o de

sufrir un episodio vascular al año de seguimiento.

- Analizar el valor pronóstico del SM, según los dos criterios, en el riesgo de ictus recurrente o de sufrir un episodio vascular al año de seguimiento.
- Identificar aquellas variables clínicas que se asocian con un mayor riesgo de EAP y SM en esta población.
- Analizar el valor predictivo de recurrencia del ictus o de un episodio vascular al añadir ITB < 0,9 y la existencia o no de SM a la escala de riesgo de Essen modificada.
- Adherencia del paciente al tratamiento prescrito al año.

## Metodología del estudio APICA

Es un estudio epidemiológico, observacional y multicéntrico que recoge los datos basales de una muestra constituida por pacientes atendidos en centros hospitalarios distribuidos en áreas rurales y urbanas de España. Cada investigador incluyó hasta un máximo de diez pacientes consecutivos. Se incluyeron en el estudio pacientes de 50 años o más que ingresaron en el hospital con el diagnóstico definitivo de ictus isquémico (ataque isquémico transitorio [AIT] o infarto cerebral) de origen no cardioembólico, según los criterios del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología<sup>23</sup>. Se excluyeron aquellos pacientes a los que, a juicio del investigador, no fuera previsible poder realizar un seguimiento de un año por enfermedad grave, demencia, enfermedad psiquiátrica, consumo de drogas, etilismo, etc. Todos los participantes firmaron un documento de consentimiento informado.

La situación neurológica inicial o basal del ictus se ha evaluado mediante la escala del National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)<sup>24,25</sup> y la situación en el momento del alta hospitalaria mediante las

escalas NIHSS y la de Rankin modificada. En la escala NIHSS, una puntuación de 0 indica una función normal sin déficit; una puntuación de 1 indica un déficit mínimo; una puntuación entre 2 y 5 indica un déficit leve; una puntuación entre 6 y 15 indica un déficit moderado; una puntuación entre 16 y 20 indica un déficit importante, y una puntuación superior a 20 indica un déficit grave. En la escala de Rankin modificada una puntuación de 0 indica estar asintomático; una puntuación de 1 indica sin incapacidad importante; una puntuación de 2 indica incapacidad leve; una puntuación de 3 indica incapacidad moderada; una puntuación de 4 indica incapacidad moderadamente grave; una puntuación de 5 indica incapacidad grave y una puntuación de 6 corresponde a muerte.

En el presente estudio se utilizó un cuestionario que incluía variables demográficas (sexo y edad), constitucionales (peso y talla), medida de la presión arterial (PA) según las recomendaciones de la OMS<sup>26</sup>, factores de riesgo para enfermedad vascular, antecedentes de enfermedades vasculares concurrentes y datos referentes al empleo de tratamiento médico hipolipemiante, antiagregante plaquetario, anticoagulante, antihipertensivo, antianginoso, antidiabético y para insuficiencia cardíaca previos al ictus isquémico. Se realizó un análisis de sangre que incluyó un hemograma (hemoglobina, leucocitos y plaquetas) y determinaciones de concentraciones en ayunas de glucosa, hemoglobina glucosilada, creatinina, ácido úrico, colesterol total, colesterol LDL y HDL, triglicéridos y fibrinógeno.

Los factores de riesgo considerados en el registro fueron antecedentes familiares de ictus o enfermedad cardíaca precoz (en familiar directo menor de 55 años); tabaquismo, definido por consumir uno o más cigarrillos/día de promedio durante el último año; diabetes mellitus, definida por estar recibiendo tratamiento o presentar durante el ingreso dos o más glucemias en ayunas

superiores a 126 mg/dl; hipertensión arterial (HTA), definida por estar recibiendo tratamiento antihipertensivo, estar documentada o comprobarse durante el ingreso hospitalario cifras de PA superiores a 140/90 mm Hg; dislipemia, definida por estar recibiendo tratamiento hipolipemiante, documentado o detectarse durante el ingreso hospitalario un colesterol total superior a 200 mg/dl o un colesterol-LDL superior a 160 mg/dl y alcoholismo, definido por una ingesta de alcohol de forma regular superior a 40 g/día.

Se incluyeron datos procedentes del electrocardiograma (ECG) que recogía información del ritmo sinusal o la presencia de alteraciones como fibrilación auricular, flutter auricular y signos de cardiopatía isquémica; de la neuroimagen (TC o RM cerebral), que recogía información de normalidad o de afectación cortical, subcortical, lesión única o múltiple y concordancia o no con la clínica; del duplex/doppler de troncos supraaórticos, confirmando o no la presencia de estenosis y la magnitud ( $< 0$  o  $\geq$  al 50%); del ecocardiograma transtorácico, confirmando o no la presencia de cardiopatía embolígena, según los criterios del grupo de estudio de enfermedades cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología.

El diagnóstico de EAP se ha realizado mediante la medición del ITB. Se midió la PA sistólica (PAS) mediante sonda doppler en ambas arterias humerales y en ambas arterias tibiales posteriores. Se ha calculado el ITB derecho (PAS máxima pierna derecha/PAS máxima brazos) y el ITB izquierdo (PAS máxima pierna izquierda/PAS máxima brazos), utilizándose para el estudio el ITB con el valor más bajo. Un  $ITB \leq 0,90$  se ha considerado EAP (entre 0,41-0,90 EAP leve-moderada;  $\leq 40$  EAP grave)<sup>27</sup>.

Para definir el SM se han utilizado los criterios modificados del Adult Treatment Panel III (ATP-III)<sup>11</sup> y los de la International Diabetes Federation (IDF)<sup>12</sup>. En ambos se han considerado los siguientes criterios: glucemia basal ( $> 100$  mg/dl en los criterios

del ATP-III<sub>m</sub> y > 100 mg/dl o diagnóstico previo de DM en los criterios de la IDF), niveles de triglicéridos (> 150 mg/dl), niveles de colesterol HDL (< 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres), perímetro de cintura midiendo la circunferencia de la cintura, que constituyó el índice de obesidad central ( $\geq 94$  cm en hombres y  $\geq 80$  cm en mujeres) y PA (sistólica > 130 mm Hg o diastólica > 85 mm Hg en los criterios del ATP-III<sub>m</sub>; y sistólica > 130 mm Hg o diastólica > 85 mm Hg o estar recibiendo tratamiento en los criterios de la IDF). Según el ATP-III<sub>m</sub>, se ha definido SM si existían tres o más criterios, y según la IDF si existía obesidad central más dos criterios.

El análisis estadístico de los datos se ha realizado mediante el programa estadístico SPSS versión 15.0 para Windows. Los resultados del análisis descriptivo se expresaron como números absolutos (porcentajes) en las variables categóricas y como media (desviación estándar) o mediana (rango intercuartílico) en las variables continuas. La comparación entre las variables clínicas y el ITB ( $\leq 0,90$ ) se realizó mediante el test de la t de Student (o la prueba U de Mann-Whitney en caso de no seguir una distribución normal) para las variables continuas, y la prueba Chi-cuadrado de Pearson (o el test exacto de Fisher) para las variables categóricas. Se ha efectuado un análisis multivariante utilizando un modelo de regresión logística, siguiendo el método de pasos hacia adelante por el test de máxima verosimilitud, para determinar los factores que se asociaban de forma independiente con EAP asintomática y con SM. Se incluyeron en el modelo las variables que se asociaron con un nivel de significación (p) inferior a 0,1 en el análisis univariante. Se consideró estadísticamente significativo un valor de p inferior a 0,05. Se realizaron análisis de supervivencia y modelos de regresión de Cox para determinar factores asociados independientemente con recurrencia de ictus y episodios vasculares.

## Características basales de la población del estudio APICA

En el estudio participaron 121 hospitales distribuidos por todo el territorio español que incluyeron un total de 1.039 pacientes con ictus isquémico durante un periodo de nueve meses. Se excluyeron del estudio un total de 62 pacientes, 16 por no cumplir criterios de inclusión/exclusión (10 por haber presentado un ictus cardioembólico y 6 por tener menos de 50 años) y 46 por no tener información de las variables principales del estudio. Finalmente, se incluyeron un total de 977 pacientes en el análisis.

La edad media fue de 69,1 (9,5) y 651 (66,7%) fueron hombres. En la tabla I se recogen los factores de riesgo y los antecedentes vasculares de la población evaluada. Cabe destacar que el 73,8% tenían HTA y el 40,1% eran diabéticos. Asimismo, el 20,2% ya habían padecido previamente un AIT o infarto cerebral, el 10,7% angina y el 8,8% claudicación intermitente. En el tratamiento que realizaban los pacientes antes del ictus (tabla II), cabe destacar que el tratamiento farmacológico era sustancialmente inferior a la incidencia mostrada en los principales factores de riesgo de la población evaluada. Así, el tratamiento antihipertensivo lo realizaba el 56,6%, el tratamiento antidiabético el 29,4% y el tratamiento hipolipemiante el 28,6%, cuando la incidencia en los factores de riesgo asociados fue del 73,8%, el 40,1% y el 47,8%, respectivamente.

El 81,5% de los pacientes presentaron un infarto cerebral y el 18,5% un AIT. Las pruebas de neuroimagen (TC o RM) mostraron una imagen de infarto cerebral en el 79,6% de los pacientes, de los cuales el 37,5% fue cortical y el 62,5% subcortical. El infarto cerebral fue único en el 61,6% y múltiple en el 38,4% de los mismos. La clasificación etiológica mostró que el ictus fue aterotrombótico en el 57,2% de los casos, lacunar en el 29,7%, indeterminado en el 12,5% e inhabitual en el 0,5%. El dop-

**Tabla I. Factores de riesgo y antecedentes vasculares de los pacientes incluidos en el estudio**

Variable	Frecuencia, n (%)
<b>Factores de riesgo</b>	
Hipertensión arterial	715 (73,8%)
Diabetes mellitus	385 (40,1%)
Tabaquismo	293 (30,3%)
Alcoholismo	112 (11,7%)
Dislipemia	457 (47,8%)
Antec. familiares enf. vascular (< 55 años)	63 (6,6%)
Síndrome metabólico previo	134 (14,3%)
<b>Antecedentes vasculares</b>	
Angina previa	103 (10,7%)
Infarto de miocardio previo	75 (7,7%)
Revascularización coronaria	51 (5,3%)
Insuficiencia cardiaca	27 (2,8%)
Fibrilación auricular	25 (2,6%)
Otras arritmias	18 (1,9%)
Miocardiopatía	26 (2,7%)
Ictus isquémico (AIT o IC) previo	195 (20,2%)
Hemorragia cerebral	20 (2,1%)
Estenosis carotídea ≥ 50% conocida	35 (3,6%)
Cirugía/angioplastia carotídea	13 (1,4%)
Aneurisma y/o disección de aorta	9 (0,9%)
Arteriopatía periférica diagnosticada	48 (5,0%)
Clínica de claudicación intermitente	85 (8,8%)
Angioplastia o revascularización de MMII	13 (1,3%)
Amputación que afecta a MMII	9 (0,9%)

pler de troncos supraórticos era patológico en el 49,1% de los pacientes y el doppler transcraneal en el 39,8%. La puntuación en la escala NIHSS basal fue de 3 (1-6), pasando a 2 (0-3) al alta, momento en el cual la puntuación de la escala de Rankin modificada fue de 1 (0-3). El 73,1% de los casos eran funcionalmente independientes al alta (Rankin ≤ 2). Los fármacos prescritos tras el episodio cerebrovascular se muestran en la tabla II.

## Prevalencia de arteriopatía periférica asintomática y de síndrome metabólico

Los resultados basales del estudio APICA han mostrado una alta prevalencia de EAP asintomática en pacientes con 50 o más años que ingresan en un centro hospitalario por un ictus isquémico de origen no cardioembólico; 396 (40,5%) casos tenían EAP (ITB ≤ 0,9) que, tras excluir aquellos pacientes con EAP previa, resultaron 321 (35,6%) con EAP asintomática. Los factores asociados de forma independiente con EAP asintomática fueron: la edad (OR 1,020 [1,004-1,037] p = 0,017), el ictus previo (1,52 [1,05-2,20] p = 0,027), la revascularización coronaria (1,97 [1,03-3,79] p = 0,041), el ictus actual establecido (1,86 [1,20-2,88] p = 0,006), la etiología aterotrombótica (1,54 [1,13-2,10] p = 0,006), la presión arterial sistólica (1,009 [1,001-1,017] p = 0,027) y el perímetro de cintura (0,989 [0,978-1,000] p = 0,05). Es decir, más de una tercera parte de los pacientes con ictus isquémico no cardioembólico presentan EAP asintomática. Se observa principalmente en pacientes de mayor edad, con hipertensión arterial, afectación de varios territorios vasculares y etiología aterotrombótica para su ictus isquémico<sup>28</sup>.

Es de resaltar el elevado porcentaje (40,5%) de pacientes con un ITB ≤ 0,9, prevalencia cinco veces superior a la observada en la población general<sup>29</sup>. En España, en una serie menor, Purroy *et al.* encuentran en pacientes que ingresaron por un ictus isquémico una prevalencia de un ITB ≤ a 0,9 del 20,3%<sup>30</sup>. En parte la mayor prevalencia aquí descrita puede deberse a que la serie evaluada presenta una mayor proporción de factores de riesgo cardiovasculares mayores, como la DM, la dislipemia y la presencia de hábito tabáquico, que en nuestra serie es del 40%, 48% y 30% respectivamente, y en la de Purroy *et al.* del 29%, 25% y 21%, respectivamente. Datos del estudio AGATHA<sup>31</sup> en pacientes con enfermedad vascular estable-

cida, de los cuales el 20% tenían ictus, muestran una prevalencia de ITB < a 0,9 exactamente igual a la observada en el presente estudio, esto es, del 40,5%.

De forma similar, los resultados basales del estudio APICA evidencian una elevada prevalencia de SM en pacientes con AIT o infarto cerebral no cardioembólico, siendo similar en los dos criterios definitorios de SM utilizados: el 66,8% por criterios ATP III modificada y el 65,1% por criterios IDF. Los factores relacionados con SM, que no forman parte de sus criterios definitorios, por ATP III modificada se asociaron de forma independiente con el sexo (OR 5,34 [2,99-9,54]  $p < 0,001$ ). Las variables relacionadas con SM por IDF se asociaron independientemente con el sexo femenino (6,39 [3,55-11,5]  $p < 0,001$ ) y una mayor concentración de plaquetas (1,005 [1,002-1,008]  $p = 0,004$ )<sup>32</sup>.

El tratamiento y las estrategias para prevenir recurrencias de ictus en pacientes con o sin EAP dependen fundamentalmente de los factores de riesgo vascular asociados. Además, en el caso del ictus isquémico no cardioembólico (aterotrombótico fundamentalmente) los antiagregantes plaquetarios constituyen un pilar básico. La aspirina reduce el riesgo de ictus isquémico y AIT, el infarto de miocardio y la muerte vascular en un 23%<sup>33</sup> de los pacientes que previamente ya han presentado un ictus; el clopidogrel, en el estudio CAPRIE, ha demostrado una reducción del riesgo relativo de ictus, infarto de miocardio y muerte vascular del 9% frente a sujetos tratados con aspirina y con menos complicaciones hemorrágicas<sup>34</sup>. En el estudio APICA, el uso de antiagregantes plaquetarios, presente en el 37% de los pacientes antes de presentar el ictus, pasa al 94% de los pacientes en el momento del alta hospitalaria, lo que evidencia un buen cumplimiento de las guías y protocolos por parte de los médicos en el momento de presentarse el ictus. También se observa un aumento importante en la prescripción de estatinas, que pasa del 27% antes del episodio cerebrovas-

**Tabla II. Tratamiento que realizaban los pacientes antes del ictus y en el momento del alta hospitalaria**

Tratamiento	Previo al ictus	Alta hospitalaria
<b>Antiplaquetarios</b>	<b>365 (37,4%)</b>	<b>916 (93,8%)</b>
Ácido acetilsalicílico	266 (27,2%)	525 (53,7%)
Tienopiridinas	83 (8,5%)	424 (43,4%)
Triflusal	34 (3,5%)	36 (3,7%)
<b>Anticoagulantes</b>	<b>19 (1,9%)</b>	<b>79 (8,1%)</b>
Anticoagulantes orales	16 (1,6%)	43 (4,4%)
Heparinas	3 (0,3%)	36 (3,7%)
<b>Hipolipemiantes</b>	<b>279 (28,6%)</b>	<b>638 (65,3%)</b>
Estatinas	265 (27,1%)	636 (65,1%)
Fibratos	15 (1,5%)	18 (1,8%)
Ezetimiba	7 (0,7%)	8 (0,8%)
Otros (omacor)	1 (0,1%)	1 (0,1%)
<b>Cardiovasculares</b>	<b>182 (18,6%)</b>	<b>164 (16,8%)</b>
Betabloqueantes	101 (10,3%)	86 (8,8%)
Antagonistas del calcio	77 (7,9%)	69 (7,1%)
Nitritos orales o en parche	39 (4,0%)	42 (4,3%)
<b>Antihipertensivos</b>	<b>553 (56,6%)</b>	<b>628 (64,3%)</b>
Diuréticos	211 (21,6%)	213 (21,8%)
IECA	266 (27,2%)	368 (37,7%)
ARA-II	184 (18,8%)	212 (21,7%)
Antagonistas del calcio	81 (8,3%)	74 (7,6%)
Betabloqueantes	56 (5,7%)	41 (4,2%)
Otros	35 (3,6%)	28 (2,9%)
<b>Antidiabéticos</b>	<b>287 (29,4%)</b>	<b>316 (32,3%)</b>
Insulina	97 (9,9%)	128 (13,1%)
Biguanidas	140 (14,3%)	160 (16,4%)
Sulfonilureas	131 (13,4%)	121 (12,4%)
Inhibidores alfa-glucosidasa	11 (1,1%)	10 (1,0%)
Glitazonas o tiazolidindionas	15 (1,5%)	10 (1,0%)
<b>Vasodilatadores periféricos</b>	<b>62 (6,4%)</b>	<b>50 (5,1%)</b>

cular al 65% en el momento del alta hospitalaria. Teniendo en cuenta que la prevalencia de dislipemia en la muestra evaluada es del 48%, cabría destacar un infratratamiento en

la población analizada antes del presentar el episodio cerebrovascular agudo<sup>35</sup>. La cifra alcanzada de tratamiento con estatinas en el momento del alta hospitalaria es igual a la observada en el estudio REACH-España, constituida por pacientes con aterotrombosis, esto es, del 65%. El tratamiento con fármacos antihipertensivos, cardiovasculares, antidiabéticos y vasodilatadores periféricos se mantiene prácticamente al mismo nivel antes y después del ingreso hospitalario, lo que sugiere que está más incorporado en la concienciación médica el tratamiento de la HTA y la DM que el tratamiento con estatinas y antiagregantes plaquetarios (independientemente del control de la HTA y la diabetes, que no constituyen un objetivo del presente estudio). No obstante, la alta prevalencia de EAP (junto a la presencia de factores de riesgo y enfermedad vascular) antes de presentarse el ictus sugiere que el tratamiento con antiagregantes plaquetarios (37%) es manifiestamente mejorable de acuerdo con la evidencia actual.

## Valor pronóstico de la presencia de arteriopatía periférica y síndrome metabólico en la recurrencia vascular

Otro de los objetivos del estudio APICA es analizar el valor pronóstico del ITB < 0,9 y del SM en el riesgo de ictus recurrente o de sufrir un episodio vascular al año de seguimiento.

Si bien el análisis final está pendiente de finalizar, podemos avanzar unos breves datos del mismo. Disponemos de una evaluación un año después del ictus en 836 pacientes. Las recurrencias de ictus y nuevos episodios vasculares fueron del 9% y del 20% al año, respectivamente. La presencia de arteriopatía periférica es un predictor independiente de nuevos episodios vasculares al año de seguimiento. Es interesante la valoración de puntos de corte más bajos del ITB, que puedan predecir también recurrencia de ictus independientemente de otros factores asociados.

## Bibliografía

1. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL, et al; REACH Registry Investigators. International prevalence, recognition and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2006; 295: 180-9.
2. Mohler ER. Atherothrombosis –wave goodbye to combined anticoagulation and antiplatelet therapy? *N Engl J Med*. 2007; 357: 293-6.
3. Leng GC, Lee A, Fowkes FGR, Whiteman M, Dunbar J, Housley E, et al. Incidence, natural history and cardiovascular events in symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol*. 1996; 25: 1172-81.
4. Belch JJ, Topol EJ, Agnelli G, Bertrand M, Califf RM, Clement DL, et al; Prevention of Atherothrombotic Disease Network. Critical issues in peripheral arterial disease detection and management: a call to action. *Arch Intern Med*. 2003; 163: 884-92.
5. Heald CL, Fowkes FGR, Murria GD, Price JF. Risk of mortality and cardiovascular disease associated with the ankle-brachial index.: Systematic review. *Atherosclerosis*. 2006; 189: 61-9.
6. Nakano T, Ohkuma H, Suzuki S. Measurement of ankle brachial index for assessment of atherosclerosis in patients with stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2004; 17: 212-7.
7. National Cholesterol Education Program. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002; 106: 3143-421.
8. Wilson PW, Kannel WB, Silbershatz H. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med*. 1999; 159: 1104-9.
9. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14719 initially healthy American women. *Circulation*. 2003; 107: 391-7.
10. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, et al. Metabolic Syndrome and Risk of Incident Cardiovascular Events and Death: A Systematic Review and Meta-Analysis of Longitudinal Studies. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49: 403-14.
11. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Curr Opin Cardiol*. 2006; 21:1-6.
12. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet*. 2005; 366: 1059-62.
13. Gil Núñez A. The metabolic syndrome and cerebrovascular disease: suspicion and evidence. *Cerebrovasc Dis*. 2007; 24 (Suppl 1): 64-75.
14. Kurl S, Laukkanen JA, Niskanen L, Laaksonen D, Sivenius J, Nyyssonen K, et al. Metabolic syndrome and the risk of stroke in middle-aged men. *Stroke*. 2006; 37: 806-11.
15. Takahashi K, Bokura H, Kobayashi S, Iijima K, Nagai A, Yamaguchi S. Metabolic syndrome increases the risk of ischemic stroke in women. *Intern Med*. 2007; 46: 643-8.

16. Chien KL, Hsu HC, Sung FC, Su TC, Chen MF, Lee YT. Metabolic syndrome as a risk factor for coronary heart disease and stroke: An 11-year prospective cohort in Taiwan community. *Atherosclerosis*. 2007; 194 : 214-21.
17. Wang J, Ruotsalainen S, Moilanen L, Lepisto P, Laakso M, Kuusisto J. The Metabolic Syndrome Predicts Incident Stroke: A 14-Year Follow-Up Study in Elderly People in Finland. *Stroke*. 2008; 39: 1078-83.
18. Rodríguez Colon SM, Mo J, Duan Y, Jiahao Liu J, Caulfield JE, Jin X, Liao D. Metabolic Syndrome Clusters and the Risk of Incident Stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke*. 2009; 40: 200-5.
19. Hwang YC, Jee JH, Oh EY, Choi YH, Lee MS, Kim KW, et al. Metabolic syndrome as a predictor of cardiovascular diseases and type 2 diabetes in Koreans. *Int J Cardio*. 2009; (in press).
20. Li W, Ma D, Liu M, Liu H, Feng S, Hao Z, et al. Association between Metabolic Syndrome and Risk of Stroke: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Cerebrovasc Dis*. 2008; 25: 539-47.
21. De Silva DA, Woon FP, Chen CLH, Chang HM, Wong MC. Metabolic Syndrome Among Ethnic South Asian Patients With Ischemic Stroke and Comparison With Ethnic Chinese Patients: The Singapore General Hospital Experience. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2007; 16: 119-21.
22. Olijhoek JK, van der Graaf Y, Banga J-D, Algra A, Rabelink TJ, Visseren FLJ, for the SMART Study Group. The metabolic syndrome is associated with advanced vascular damage in patients with coronary heart disease, stroke, peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysm. *Eur Heart J*. 2004; 25: 342-8.
23. Arboix A, Díaz J, Pérez-Sempere A, Álvarez Sabin J, por el Comité ad hoc del grupo de estudio de enfermedades cardiovasculares de la SEN. Ictus. Tipos etiológicos y criterios diagnósticos. *Neurología*. 2002; 17(Suppl 3): 3-12.
24. Wytyk RJ, Pessin MS, Kaplan RF, Caplan LR. Serial assessment of acute stroke using the NIH Stroke Scale. *Stroke*. 1994; 25: 362-5.
25. Montaner J, Álvarez Sabin J. La escala de ictus del National Institute of Health (NIHSS) y su adaptación al español. *Neurología*. 2006; 21: 192-202.
26. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension. Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens*. 1999; 17: 151-83.
27. Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Eng J Med*. 2001; 344: 1608-21.
28. Álvarez Sabin J, Gil Núñez A, Quintana M, Barbera G, por el grupo de investigadores del estudio APICA. Prevalencia de enfermedad arterial periférica asintomática en pacientes con AIT o infarto cerebral no cardioembólico. *Neurología* 2009; en prensa.
29. Doobay AV, Anand SS. Sensitivity and specificity of the ankle-brachial index to predict future cardiovascular outcomes: a systematic review. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005; 25: 1463-9.
30. Purroy F, Oró M, Quílez A, Sanahuja J, Brieva L, Granés P. Detección mediante el índice tobillo-brazo de enfermedad arterial periférica silente en pacientes con ictus isquémico. *Neurología*. 2008; 23: 10-4.
31. Fowkes FGR, Lip-Ping L, Tuta S, Kozak J, on behalf of the AGATHA Investigators. Ankle-brachial index and extent of atherothrombosis in 8891 patients with or at risk of vascular disease: results of the international AGATHA study. *Eur Heart J*. 2006; 27: 1861-7.
32. Gil Núñez A, Álvarez Sabin J, Quintana M, Barbera G, por el grupo de investigadores del estudio APICA. Prevalencia del síndrome metabólico en pacientes con AIT o infarto cerebral no cardioembólico. *Neurología* 2009; en prensa.
33. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke at high risk patients. *BMJ*. 2002; 324: 71-86.
34. Ringleb PA, Bhatt DL, Hirsch AT, Topol EJ, Hacke W, for the CAPRIE investigators. Benefit of clopidogrel over aspirin is amplified in patients with a history of ischemic events. *Stroke*. 2004; 35: 528-32.
35. Álvarez Sabin J, Quintana M, Hernández Presa MA, Álvarez C, Chaves C, Ribó M. Therapeutic interventions and success in risk factor control for secondary prevention of stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2009; en prensa.