

DOCUMENTOS

Ateroesclerosis extracraneana no crítica. Consideraciones emergentes. Experiencia con el manejo de 319 casos

Drs. RAÚL POBLETE S, LUIS PALMA V, GUMARO MARTÍNEZ C, MARCOS GOYCOOLEA V

Servicio de Neurocirugía y Servicio de ORL, Hospital Militar, Servicio de ORL, Clínica Las Condes

INTRODUCCIÓN

Durante largos años dedicamos considerable tiempo y esfuerzo intentando controlar la progresión de la ateroesclerosis en diversos pacientes que nos ha correspondido tratar en forma prolongada o evaluar desde un punto de vista vascular. Iniciamos esta experiencia hace algunas décadas casi exclusivamente en el ejercicio de la práctica privada, con las ventajas e inconvenientes que ello representa, y basados en los ínfimos conocimientos entonces existentes aunque después, intentando paulatinamente medidas de intervención primaria o secundaria sobre los factores de riesgo cada vez más enérgicas tan pronto como fueron propuestas y mientras se perfeccionaban las posibilidades de estudio y tratamiento, identificaban los diversos factores de riesgo y definían en forma precisa los objetivos a alcanzar con cada parámetro ante las diversas circunstancias clínicas. Es de interés difundir los resultados alcanzados luego de aplicar durante años estas estrategias que recién ahora se reconocen como útiles para modificar el curso de la enfermedad.

Al explorar con Doppler los vasos del cuello de quienes sufren algún accidente cerebrovascular isquémico comprobaremos prácticamente siempre la presencia de un soplo, cuya localización puede ser variable y de magnitud mínima o mediana, por lo que suele escapar a la exploración del estetoscopio común. El mismo hallazgo se encuentra con inquietante frecuencia en los portadores asintomáticos de dislipidemia, en especial si son graves o de larga data. Resulta excepcional encontrar que un

buen examen vascular sea absolutamente normal en estos pacientes, y el común denominador en todos ellos será su edad, la presencia de factores de riesgo, el perfil lipídico alterado y la perfecta concordancia entre la lateralidad de los síntomas cuando los hay, y los hallazgos durante un examen cerebrovascular exhaustivo, que casi siempre serán los de una de ateromatosis extracraneana no crítica.

Creemos firmemente que la necesidad de investigar exhaustivamente la presencia de ateromatosis leve o no crítica en los dislipidémicos incluso asintomáticos, como en quien presenta cualquier AVE, aunque sea menor como una CIT ocular que se traducirá por amaurosis fugax, tanto cuando se debe a microembolia del área cerebral relacionada con los nervios ópticos y cuyo examen oftalmológico normal puede llevar a algunos incluso a negar su existencia, o cuando corresponde a una embolia retiniana, evento de baja ocurrencia,¹⁻⁵ debe extenderse también a quienes presentan otras manifestaciones auditivas, consideradas menores o inespecíficas y cuya causa permaneció en penumbras, aunque ahora su estudio detallado sugiere fuertemente que, en su mayoría, son también episodios isquémicos cerebrovasculares que, aunque diferentes, traducen la presencia de ateromatosis extracraneana o intracraneana no crítica o su microembolización.⁶ Entre estas manifestaciones deben considerarse algunos tinnitus y en especial los pulsátiles, un buen número de vértigos y la mayoría de las pérdidas de audición y especialmente las súbitas, cada vez que la normalidad del estudio clínico ORL, la TAC cerebral y de oídos, el estudio

del VIII par y la audiometría hayan descartado una etiología ótica habitual, haciendo sospechar que su causa es presumiblemente vascular. Nos parece que estas otras manifestaciones auditivas, también isquémicas, deben ser incluidas en cualquier estudio serio sobre aterosclerosis cerebrovascular, incorporando buena parte de lo aprendido con la investigación de estos síntomas que hasta el momento se habían resistido a una buena explicación, quedando así al margen de un tratamiento efectivo.

Por su cercanía al oído, órgano esencialmente encargado transmitir la percepción del sonido, cualquier grado de estenosis de la bifurcación carotídea, ramas cervicales o intracraneanas, que por sus características origine un frémito podrá ser percibida simplemente por razones físicas, tanto por el paciente como un tinnitus, como muchas veces también por el médico como un soplo cervical. La intensidad del tinnitus no parece guardar relación con el grado de estenosis, sino ser proporcional más bien a la dureza e irregularidad de la superficie de las placas que lo originan, y su característica de pulsátil o continuo depender de su localización, cercanía al oído y presencia de lesiones en tándem capaces de modificar sus características. Muchos tinnitus son claramente lateralizados aunque en ocasiones pueden ser centrales y su carácter, continuo o fluctuante y/o modificable con maniobras que incrementen la presión del pulso.

Otra entidad digna de estudio es la pérdida súbita de audición que, estudiada con profundidad, pocas veces resulta ser de origen viral como hasta hace poco se pensaba. La pionera monografía de Kimura⁷ sobre la embolización experimental de las diversas arterias y venas del oído realizada en primates, evaluando macroscópicamente y por microscopía electrónica sus efectos nos permite ahora explicar, con fundamentos científicos, como una microembolia coclear puede provocar las diferentes modalidades de pérdidas súbitas de audición identificables en la práctica clínica. Cuando ésta ocurre en la arteria coclear,⁸⁻⁹ que es un vaso funcionalmente terminal que al ingresar por la base de la cóclea irriga su primera circunvolución y la mitad de la segunda, producirá un infarto coclear basal que se traducirá por una pérdida súbita de audición pero limitada a las frecuencias altas, que son las procesadas precisamente en ese nivel. Por el contrario, cuando una embolia compromete la también terminal arteria vestibular, que irriga desde el vértice todo el resto de la cóclea en sentido opuesto, producirá también una pérdida de audición de súbita, esta vez de las frecuencias bajas y medias allí procesadas, mientras que las embolias del tronco común vestíbulo-coclear, que suele na-

cer de la arteria cerebelosa pósterior inferior a poco de emerger del polígono, también producirán pérdida súbita de audición, pero esta vez total, definitiva e irrecuperable. Embolias menores y recurrentes parecen explicar otras pérdidas de audición, muchas veces progresivas y casi insensibles, pero no súbitas. Aún no existe una explicación exacta acerca de la embolización preferente de estas diminutas arterias por los microémbolos originados en los vasos del cuello, aunque se piensa que tanto su localización proximal, mínimo diámetro y cercanía al polígono, facilitan su afectación por los microémbolos que ingresan a éste, dejándolas a salvo de embolias mayores que derivarán hacia territorios más distales produciendo preferentemente episodios de CIT, ya que la mayoría de los AVE no se deben a microembolias sino a macroembolias, originadas pocas veces en los vasos del cuello, y casi siempre por tromboembolismos cardíacos. Son hechos únicos y distintivos tanto que el oído pueda producir síntomas tras sufrir sólo una microembolia que de ocurrir en el cerebro, por su mínimo tamaño, probablemente sería completamente asintomática, quedaría fuera de la resolución de la TAC y sería demostrable por RNM sólo si fuera recurrente o múltiple, como también que el estudio vascular deja prácticamente siempre en evidencia la presencia de una ateromatosis ipsilateral, por lo general no crítica y con placas frecuentemente inestables.

El vértigo, esa ilusión de movimiento y síntoma cardinal de la disfunción vestibular¹⁰ y en especial cuando es claramente posicional o muy importante tal como ocurre en el llamado "*drop attack*", también constituye una buena razón para realizar un estudio cerebrovascular dirigido¹¹⁻¹⁵ al sospechar una etiología vascular, como muchas veces se podrá comprobar aunque a veces estos casos pueden llegar a ser particularmente complejos. La circulación cerebral completa, incluyendo la de los oídos, procede sólo de los cuatro grandes vasos del cuello que confluyen hacia la verdadera rotunda que representa el polígono de Willis y, al estar afectados por algún grado de ateromatosis pueden provocar, en determinados casos, vértigos que se producen a través de dos mecanismos diferentes. El primero, por microembolias al producirse alguna complicación de una placa localizada en cualquier vaso del cuello, el polígono o sus afluentes, accidente que se manifiesta por episodios vertiginosos violentos, de comienzo impredecible y muchas veces recurrentes, aunque con períodos asintomáticos variables y sin causa aparente. En quienes las presentan, casi invariablemente se demostrará con el Eco Doppler la presencia de placas blandas o mixtas en las carótidas, leves o moderadas y ex-

cepcionalmente críticas, con superficie siempre irregular y ocasionalmente ulcerada, y las paredes de las vertebrales aunque más difíciles de observar suelen apreciarse irregulares y con flujo a veces aumentado. En los pocos casos que la exploración cervical con Eco Doppler resulta negativa, es útil una angioRNM que, aunque sin evaluar en forma adecuada los vasos cervicales, es excelente para visualizar el compromiso de los vasos intracraneanos menores, con grandes ventajas sobre el Doppler intracraneano para estos efectos. El segundo mecanismo generador de vértigo, y que hemos aprendido a través de la experiencia, ocurre cuando a una estenosis carotídea por lo general moderada o mediana y con placas estables que hacen impensable cualquier microembolización, se le agrega un fenómeno de compresión extrínseca sobre una o ambas arterias vertebrales, intermitente y de origen no aterosclerótico, el que suele actuar casi siempre en su porción libre luego de nacer de la subclavia y antes que ingresen al canal de las apófisis transversas. Esta no tan infrecuente asociación, que hemos visto como extremadamente mal tolerada, suele provocar vértigos breves o recurrentes, de mediana e incluso gran magnitud, muchas veces de comienzo relativamente reciente, aunque a veces de larga data, pero en todos los casos y a diferencia de los anteriores, estrictamente posicionales. Como la angiografía de los vasos del cuello se realiza en forma estática y en decúbito, rara vez deja en evidencia un fenómeno como éste que es de suyo intermitente, el que para ser demostrado requerirá repetir el examen en forma dinámica o reemplazarlo por un Spect dinámico. Mediante una sencilla exploración de las vertebrales con un Doppler con el paciente sentado y realizando maniobras dinámicas de los miembros superiores, de Adson, y provocando la contracción de los escalenos anteriores extendiendo y rotando la cabeza o realizando una inspiración profunda seguida por un mayor intento de inspiración, maniobra que los contrae aisladamente al máximo, es casi siempre posible verificar la presencia de este fenómeno, que la mayoría de las veces se genera al nivel del desfiladero costo clavicular, tanto por la presencia de anomalías morfológicas de la primera costilla como por costillas cervicales, apófisis transversas de C7 largas, bandas fibrosas anómalas o simple hipertrofia de los escalenos anteriores. Para eliminar con rapidez este vértigo, ya que la reducción del proceso ateromatoso será bastante más lenta, es útil indicar un tratamiento kinésico y con ultrasonido que, al expandir el desfiladero y relajar los escalenos alivia la compresión existente, así como en casos seleccionados considerar la posibilidad de realizar una

descompresión quirúrgica del desfiladero costoclavicular, cuyo resultado sobre este tipo de vértigos es por lo general gratificante, inmediato y definitivo.

MATERIAL Y MÉTODO

Analizamos retrospectivamente 319 pacientes no seleccionados de ambos sexos, que lo único que compartían era el ser portadores de un soplo cervical leve o moderado que reflejaba la presencia de una ateromatosis no crítica secundaria a dislipidemia, y cuya observación se extendió desde septiembre de 1975 hasta junio de 2001. La excepción la constituyeron dos pacientes con estenosis carotídea crítica aunque asintomática cuya condición general impidió someterlos a cirugía. Excluimos de esta revisión los pacientes con ateromatosis que en algún momento requirieron cirugía carotídea o vertebral y los portadores de arteritis sin dislipidemia.

Todos fueron sometidos a una exploración vascular clínica completa, incluyendo la de los vasos del cuello con un Doppler portátil, y los soplos cervicales importantes fueron estudiados además con Eco Doppler desde que éste hizo su aparición y, en algunos casos dudosos, se extendió la exploración hacia distal con Doppler intracraneano o realizando una angioRNM de los vasos cerebrales. Cuando hubo alguna alteración del pulso en los miembros superiores se agregó una evaluación vascular dinámica de éstos y, en los casos con antecedentes de AVE o CIT, una TAC, RNM o angioRNM cerebral y en algunos una angiografía de los vasos del cuello o un Spect cerebral. Gran parte de aquellos con síntomas cerebrovasculares tenían múltiples audiometrías, estudios del VIII par y TAC de oídos y/o cerebro solicitadas por algunos de los numerosos médicos que los habían atendido antes de sospecharse una etiología vascular.

Inicialmente los pacientes fueron instruidos acerca de los riesgos arteriales del tabaquismo y se redujo la presión en los hipertensos tanto restringiendo el sodio como utilizando diversos agentes hipotensores y todos sometidos a control estricto del perfil lipídico cuando estuvo alterado, como a su reducción forzada en quienes, teniéndolo incluso normal, se encontró una ateromatosis. Las medidas dietéticas exclusivas fueron efectivas en la minoría de los casos, por lo que debimos recurrir con frecuencia a los diversos hipolipemiantes seleccionados de acuerdo al perfil lipídico inicial y al deseado. Además, en los hipertensos controlados con drogas que se sabe deterioran el perfil lipídico, reemplazamos estos agentes preferentemente por bloqueadores ECA.¹⁶ Al comenzar la experiencia los diferentes perfiles de control se acercaron a

aquellos considerados como normales en esos momentos, aunque en ocasiones y vistos en forma retrospectiva estuvieron bastante lejos de los valores considerados ahora como ideales en los portadores de patología arterial, aunque luego y en forma progresiva intentamos llevarlos cada vez más cerca de los ínfimos parámetros hoy preconizados. Tras normalizar un perfil lipídico se mantuvo indefinidamente la terapia en cada paciente, y sólo fue posible reducirla en aquellos casos que verificamos una desaparición de las placas y normalización de las paredes arteriales, con lo que consideramos que el paciente cambió su nivel de riesgo y, por ende, de perfil lipídico deseable.

Ante la sospecha que alguno de los síntomas se debía a microembolias se indicó antiagregantes plaquetarios en forma rutinaria, utilizando usualmente la aspirina sola, que se mantuvo hasta después que pudimos establecer el riesgo individual de nuevas embolizaciones. Cada vez que el riesgo se consideró elevado y en los sintomáticos, reemplazamos la aspirina por un antiagregante más poderoso, inicialmente ticlopidina¹⁷⁻²¹ aunque después y desde hace ya varios años por clopidogrel,^{22,23} por su mejor tolerancia y aparente mayor eficacia en el territorio cerebrovascular y periférico, agente que en forma arbitraria indicamos durante un período de cuatro o seis meses en espera de alcanzar cierta estabilización de las placas, retornando luego a la aspirina en forma permanente o hasta observar la desaparición casi total de las placas. Quienes inicialmente tenían síntomas cerebrovasculares acompañados de claros signos de compresión costoclavicular, o cuando la importancia de este componente se hizo evidente durante el seguimiento, fueron sometidos a 6-12 sesiones de ultrasonido y terapia kinésica y, en los pocos casos en que ésta fue ineficaz o produjo sólo un alivio parcial, se les sugirió la descompresión quirúrgica del desfiladero costoclavicular.

En cada caso se dejó constancia de cualquier modificación que experimentara cada uno de los síntomas iniciales mayores o menores atribuibles a

Tabla 1
ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

| | <i>n</i> | <i>Media</i> | <i>Rango</i> | <i>DS</i> |
|-------------|-------------------|--------------|--------------|-----------|
| Edad | 319 | 59,65 | (5-86) | 13,18 |
| <i>Sexo</i> | <i>Frecuencia</i> | | <i>%</i> | |
| Femenino | 184 | 57,8 | | |
| Masculino | 135 | 42,3 | | |
| Total | 319 | 100,00 | | |

Tabla 2
FACTORES DE RIESGO

| | <i>Frecuencia</i> | | <i>%</i> |
|--------------|-------------------|-----|----------|
| Hipertensión | No | 203 | 63,6 |
| | Sí | 116 | 36,4 |
| | Total | 319 | 100,00 |
| Diabetes | No | 304 | 95,3 |
| | Sí | 15 | 4,7 |
| | Total | 319 | 100,00 |

aterosclerosis, como también del momento de su ocurrencia, eventuales recidivas o nuevos síntomas vasculares sugerentes de deterioro. Se consideró a la pérdida súbita de audición como una secuela coclear isquémica con ínfimas posibilidades de recuperación, por lo que ésta fue evaluada en términos de recurrencia o profundización de la hipoacusia original o de un eventual compromiso contralateral.

Los principales datos demográficos y la incidencia de los factores de riesgo cardiovascular en los pacientes se presentan sucintamente (Tablas 1 y 2) junto a la edad que tenían al momento de su incorporación (Figura 1). Sólo una tercera parte fue hipertenso, casi todos sometidos a algún tratamiento en forma previa, y pocos presentaron diabetes mellitus, por lo general controlada en forma adecuada, y prácticamente todos diversas formas de dislipidemia, la mayoría de las veces no tratada, subtratada o ignorada hasta entonces, cuya distri-

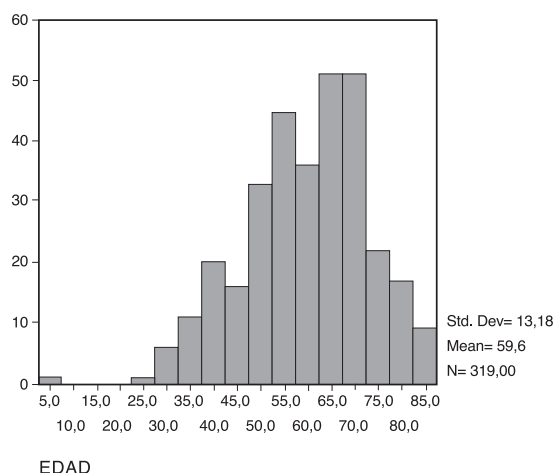


Figura 1. Edad de incorporación.

Tabla 3
PERFIL LIPIDICO INICIAL

| | <i>n</i> | % |
|----------------------|------------|---------------|
| Dislipidemia | 306 | 95,93 |
| Perfil normal | 13 | 4,07 |
| Total | 319 | 100,00 |
| Hipercolesterolemia | 178 | 58,18 |
| Dislipidemia mixta | 115 | 37,58 |
| Hipertrigliceridemia | 6 | 1,96 |
| HDL bajo aislado | 7 | 2,28 |
| Total | 306 | 100,00 |

bución (Tabla 3) privilegiaba en forma abrumadora la hipercolesterolemia aislada y las dislipidemias mixtas, mientras muy pocos tenían hipertrigliceridemia aislada o colesterol HDL bajo aislado, e, incluso, 13 tenían un perfil lipídico que pudiera ser considerado como normal. Aunque los primeros casos se incorporaron hace 26 años, la mayoría lo fue en forma más reciente (Figura 2). Para realizar un correcto análisis de los principales parámetros lipídicos iniciales en los dislipidémico (Tabla 4), es indispensable considerar que muchos estaban ya parcialmente corregidos al encontrarse siguiendo algún régimen o sometidos a la acción de algún agente hipolipemiente.

La mayoría presentaba síntomas cerebrovasculares, mayores o menores, susceptibles de ser atribuidos a su enfermedad aterosclerótica (Tabla 5) y, aunque en muchos éstos constituyeron el principal motivo de la consulta inicial, en otros casos sólo pudieron obtenerse después de una anamnesis dirigida que permitió comprobar que a veces no eran únicos sino combinados y, con abrumadora frecuencia múltiples, como también que la aparición de algunos había tenido lugar semanas e incluso meses antes de la consulta inicial. Los síntomas mayores y clásicos (Tablas 6, y 7) se clasificaron bajo las modalidades de AVE o CIT y los menores, más originales y novedosos, aunque parezca temerario sostener que sean siempre menos

graves que los anteriores, se clasificaron de acuerdo al síntoma individual que predominaba bajo las modalidades de tinnitus, vértigos y pérdidas de audición. Al considerar la duración de los síntomas menores (Tabla 8), llaman la atención tanto la larga data de los tinnitus como de los vértigos, la mediana y larga duración de muchas pérdidas de audición, la alta incidencia de los vértigos claramente posicionales y la considerable magnitud en algunos. Asimismo, entre los hallazgos de la audiometría (Tabla 9) en aquellos con manifestaciones óticas de enfermedad cerebrovascular, es llamativa la incidencia preponderante de las caídas auditivas limitadas a las frecuencias altas, atribuibles a embolias cocleares, superando por mucho a las embolias basilares y vertebrobasilares.

Había gran número de enfermedades asociadas, tanto vasculares como extravasculares, que en algunos casos pudieron ser relevantes en la génesis de la enfermedad y, en otros, para su adecuada caracterización y manejo (Tablas 10 y 11). Los diversos estudios complementarios realizados en la mayoría de los pacientes intentando caracterizarlos en forma más completa (Tablas 12, 13 y

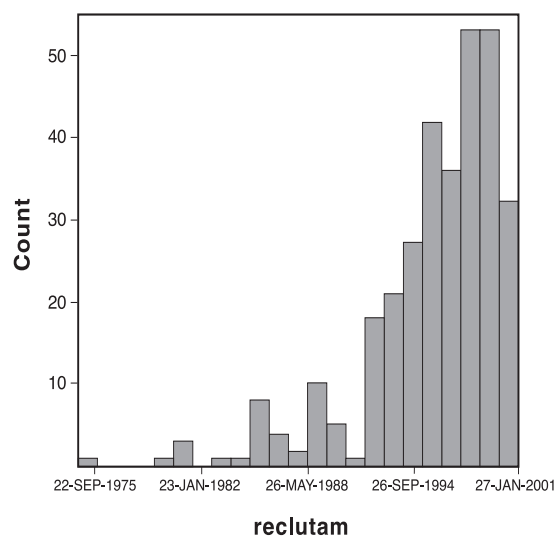


Figura 2. Período de incorporación.

Tabla 4
PERFIL LIPÍDICO INICIAL DESGLOSADO

| | <i>Media</i> | <i>Rango</i> | <i>DS</i> | <i>MS</i> | <i>DM</i> | <i>95% CI</i> |
|--------|--------------|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------------|
| Col. T | 248,66 | (124-696) | 59,34 | 3,32 | 248,66 | (242,12-255,19) |
| HDL | 48,05 | (16-98) | 13,99 | 0,78 | 48,05 | (46,51-49,59) |
| TG | 182,87 | (129-673) | 86,83 | 4,86 | 182,87 | (173,30-192-43) |

Tabla 5
SÍNTOMAS CEREBROVASCULARES

| | No | 54 | 16,9% |
|---------|------------------|-----|--------|
| | Sí | 265 | 83,1% |
| | Total | 319 | 100,00 |
| Mayores | AVE | 24 | 9,05% |
| | CIT | 60 | 22,64 |
| Menores | Tinnitus | 142 | 53,58 |
| | Vértigo | 163 | 61,50 |
| | Pérdida audición | 108 | 40,75 |
| | Total | 497 | 100,00 |

Tabla 6
SÍNTOMAS MAYORES

| AVE | | CIT | |
|--------------------|----|---------------------|----|
| Cerebral isquémico | 21 | Amaurosis fugax | 27 |
| Cerebeloso | 1 | Diplopia | 5 |
| Trombosis venosa | 1 | Paresia oculomotora | 3 |
| Hemorrágico | 1 | Embolia de retina | 3 |
| | | Síncope | 7 |
| | | Drop attack | 15 |
| Total | 24 | | 60 |

Tabla 7
SÍNTOMAS MENORES

| Tinnitus | | Vértigo | | Pérdida audición | |
|------------|-----|-----------------|-----|------------------|-----|
| OD | 44 | Suave | 16 | OD | 37 |
| OI | 39 | Ocasional | 27 | OI | 28 |
| Bilat. | 17 | Posic. suave | 71 | Bilat. | 43 |
| Central | 42 | Posic. violento | 49 | | |
| Total | 142 | | 163 | | 108 |
| Continuo | 43 | | | Súbita | 61 |
| Pulsátil | 67 | | | Progresiva | 44 |
| Fluctuante | 32 | | | Postoper. | 3 |

Tabla 8
DURACIÓN SÍNTOMAS MENORES

| Tinnitus | | Vértigo | | Pérdida audición | |
|-----------|----|-----------|----|------------------|----|
| < 1 mes | 20 | < 1 mes | 53 | < 1 mes | 15 |
| 1 m-1 año | 72 | 1m-1 año | 62 | 1 m-1 año | 21 |
| 1-10 años | 40 | 1-10 años | 41 | 1-10 años | 65 |
| > 10 años | 10 | > 10 años | 7 | > 10 años | 7 |

Tabla 9
CARACTERÍSTICAS DE LA AUDIOMETRÍA

| | | n | Total |
|---------------|-----------|-----|-------|
| Caída agudos | Bilateral | 53 | 96 |
| | OD | 17 | |
| | OI | 26 | |
| Caída total | Bilateral | 1 | 13 |
| | OD | 8 | |
| | OI | 4 | |
| Caída extensa | Bilateral | 6 | 13 |
| | OD | 2 | |
| | OI | 5 | |
| Normal | | 62 | |
| Total | | 184 | 122 |

Tabla 10
PATOLOGÍA CONCOMITANTE VASCULAR

| | | | |
|------------------------|----|------------------------|-----|
| SOT | 47 | AAA operado | 2 |
| Oclusión Ao-iliaca | 5 | AAA | 2 |
| Oclusión F-poplítea | 10 | Mega aorta | 1 |
| Oclusión supraaórtica | 1 | Dissección aórtica cr. | 2 |
| S robo de la subclavia | 1 | S. Raynaud grave | 5 |
| TEP previo | 4 | Displasia renal | 4 |
| Trombofilias | 4 | Ergotismo | 2 |
| Enf. venosas | 13 | Otras | 6 |
| Total | | | 109 |

Tabla 11
OTRA PATOLOGÍA CONCOMITANTE

| | | | |
|---------------------|----|-------------------|-----|
| Arritmias complejas | 13 | Insuf. cardíaca | 24 |
| Insuf. coronaria | 37 | Valvulopatías | 5 |
| Cáncer | 19 | Hipotiroidismo | 12 |
| Mesenquimopatías | 9 | Digestivas | 10 |
| Psiquiátrica | 20 | Neurinoma op. | 2 |
| Hematológicas | 5 | Otoesclerosis op. | 4 |
| Otras | 23 | | |
| Total | | | 183 |

Tabla 12
TAC CEREBRAL Y DE OÍDOS

| Normal 120 | Alterada 26 | Total 146 |
|---|-------------|-----------|
| Infartos lacunares | | 9 |
| Infartos cerebrales múltiples | | 4 |
| Infarto cerebral único | | 2 |
| Atrofia cerebral difusa | | 4 |
| Calcificaciones en áreas vasculares | | 3 |
| Calcificación de bulbos carotídeos | | 2 |
| Proyctil o secuelas de hematoma operado | | 2 |

Tabla 13
RNM, ANGIO RNM O SPECT

| Normal 16 | Alterada 22 | Total 38 |
|------------------------------------|-------------|----------|
| Microinfartos cerebrales múltiples | | 9 |
| Infarto cerebeloso | | 2 |
| Trombosis yugular | | 1 |
| AE difusa vasos del cuello | | 6 |
| AE vertebral | | 1 |
| Estenosis troncos supra aórticos | | 1 |
| Secuelas de hematoma operado | | 1 |
| Enfermedad de Pick | | 1 |

Tabla 14
ANGIOGRAFÍA O ANGIO TAC

| Normal 5 | Alterada 31 | Total 36 |
|---|-------------|----------|
| Microembolia cerebral múltiple | | 5 |
| Estenosis carotídea o vertebral | | 14 |
| Oclusión carótida interna | | 2 |
| Oclusión arteria oftálmica | | 1 |
| S. robo de la subclavia | | 1 |
| Estenosis troncos supra aórticos | | 2 |
| Aneurisma aórtico, cerebral o disección | | 5 |
| Kinking carotídeo | | 1 |

14), incluyeron una exploración con TAC del cerebro u oídos, en otros casos una RNM o una angioRNM cerebral, y ocasionalmente una angiografía de los vasos del cuello o un angio TAC, que permitieron verificar en algunos tanto la presencia de un importante número de infartos cerebrales pequeños, algunos insospechados y asintomáticos, aunque otros múltiples y sugerentes de microembolización recurrente, como también revelar la presencia patogénica de enfermedad arterial en los troncos supra aórticos y, en otros, simplemente descartar patología óptica o cerebral diferente.

Al comenzar la experiencia el estudio de los vasos del cuello se realizó, así como en el resto de las manifestaciones isquémicas menores hasta ahora en 107 casos, con la ayuda de un Doppler portátil, intentado obtener una estimación preliminar y rápida de la magnitud de la estenosis en cada vaso del cuello. Desde que disponemos de Eco Doppler, éste ha sido el examen preferente e indicado tanto en todos aquellos casos cuya evaluación inicial sugiere que no son leves, como para propósitos de control. Los hallazgos durante la exploración inicial de los vasos del cuello se ofrecen en detalle (Tabla 15) y, además, se definen los diversos criterios de gravedad seleccionados arbitrariamente para clasificar la ateromatosis no crítica

Tabla 15
ESTUDIO VASOS DEL CUELLO

| Doppler alterado 107 | Eco Doppler alterado 212 |
|--------------------------|----------------------------|
| AE carotídea o vertebral | Leve 37 |
| | Mediana 98 |
| | Importante 77 (ulcerada 5) |

Criterios de gravedad:

- Leve: engrosamiento difuso de la interfase íntima/media.
- Mediana: placas lisas, hasta 15% y flujo normal.
- Importante: placas mayores, irregulares, ecolucen, heterogéneas o ulceradas con aumento de velocidad del flujo.

de los vasos del cuello y facilitar su análisis posterior.

Las alteraciones que demostró el Doppler las consideramos cualitativas, y en el mejor de los casos y considerando la experiencia adquirida como semicuantitativas, mientras que aquellas supuestamente cuantitativas del Eco Doppler debieron ser analizadas individualmente a fin de uniformarlas, ya que algunos hallazgos y descripciones correspondían a exámenes antiguos, de épocas diferentes y realizados con entrenamiento no homogéneo y equipos y equipos no homologables, por lo que debimos reclasificar sus descripciones y asignarlas arbitrariamente a tres criterios progresivos de gravedad que cubren el amplio espectro de la enfermedad cerebrovascular no crítica. Aunque ocasionalmente nuestro criterio puede haberse alejado del informe original, intentamos homologar sus hallazgos a los actuales criterios que consideran tanto las placas como las características de las paredes arteriales. Así, descripciones hoy considerados como inútiles, incompletas e incluso peligrosas, como las de "ateromatosis difusa de acuerdo a la edad", "ateromatosis no estenosante", "examen normal, no se aprecian estenosis críticas", y la omisión de referencias al flujo de las carótidas debieron ser corregidas o reemplazadas para ajustarlas a los criterios señalados.

Ningún examen de los vasos del cuello resultó ser absolutamente normal, y clasificamos la enfermedad como mínima o leve cuando sólo se encontró un engrosamiento localizado o poco extenso de las paredes carotídeas, y a veces de las vertebrales, con imagen de doble contorno de las paredes, sin placas y perfil de velocidad de flujo normal. Aunque pocos Eco Doppler realizados en el país describieron siquiera el grado de engrosamiento medio/intimal y sólo excepcionalmente midieron el IMT, éstos los consideramos homologables a los casos con enfermedad inicial y simple engrosa-

miento del IMT. La enfermedad mediana la definió la presencia, junto al engrosamiento arterial ya descrito, de placas de poca o moderada cuantía, superficie lisa, aspecto homogéneo y estables, que recién comienzan a provocar un leve ensanchamiento espectral sin modificar aún las velocidades de flujo, mientras que se consideró como enfermedad avanzada aquella con placas atomatosas de un mayor grosor aunque no críticas, heterogéneas o inestables, de superficie casi siempre muy irregular y a veces ulceradas, y acompañadas de mayor ensanchamiento del espectro y con un aumento variable, aunque franco, de las velocidades de flujo.

Las medidas de prevención primaria o secundaria de las dislipidemias se realizaron a lo largo del período de control en forma personalizada, considerando el perfil lipídico de cada paciente, la disponibilidad de agentes hipolipemiantes, su tolerancia y efectos colaterales o adversos que pudieran requerir su reemplazo (Tabla 16), presentándose en forma detallada las 539 principales variantes utilizadas hasta obtener una significativa normalización del perfil lipídico entre las que se destacan, al comenzar la experiencia el uso de drogas ahora discontinuadas, como el actual empleo masivo de estatinas y en menor número de casos, de los diversos fibratos ahora disponibles.

El análisis estadístico de los principales resultados así como el análisis de la sobrevida fue realizado con ayuda del programa estadístico SPSS/PC, versión 10.0.

RESULTADOS

El período de control se extiende desde un mes hasta veintiséis años, con una media de 30,5 meses (Tabla 17), detallándose la adherencia al control durante el transcurso del tiempo. La tendencia a la normalización del perfil lipídico con las medidas aplicadas en cada caso, y la duración del

Tabla 16
AGENTES HIPOLIPEMIANTES UTILIZADOS

| <i>(539 variantes en 319 casos)</i> | |
|-------------------------------------|--|
| Lovastatina | 20 mg, n= 130; 40 mg, n= 14; 60 mg, n=1 |
| Simvastatina | 10 mg, n= 3; 20 mg, n= 2 |
| Atorvastatina | 10 mg, n= 141; 20 mg, n= 93; 30 mg, n= 3; 40 mg, n=2 |
| Gemfibrozilo | 300 mg, n= 26; 600 mg, n=18; 900 mg, n= 3 |
| Ciprofibrato | 100 mg, n= 46 |
| Bezafibrato | 400 mg, n= 53 |
| Clofibrato | 500 mg, n= 2 |
| Probucol | 250 mg, n= 2 |

Tabla 17
PERÍODO DE CONTROL

| <i>n= 319 Media: 30,5 meses (1-246)</i> | | |
|---|----------|----------|
| | <i>n</i> | <i>%</i> |
| < 1 mes | 94 | 29,47 |
| 1-12 meses | 70 | 21,95 |
| 1-2 años | 37 | 11,59 |
| 2-3 años | 23 | 7,22 |
| 3-5 años | 34 | 10,66 |
| 5-10 años | 40 | 12,54 |
| 10-20 años | 19 | 5,95 |
| > 20 años | 2 | 0,62 |
| Total | 319 | 100,00 |

beneficio a lo largo del tiempo son de particular interés (Tabla 18) luego de analizar en forma comparativa los perfiles lipídicos iniciales con sus valores equivalentes después tres y cinco años. Otros numerosos controles lipídicos tanto intermedios

Tabla 18
REGRESIÓN DE LA DISLIPIDEMIA

| | <i>n</i> | <i>Media</i> | <i>Rango</i> | <i>DS</i> | <i>DM</i> | <i>95% CI</i> |
|---------------|----------|--------------|--------------|-----------|-----------|-----------------|
| Col T inicial | 319 | 248,66 | (124-696) | 59,34 | 248,66 | (242,12-255,19) |
| Col T c/3 | 63 | 193,68 | (69-332) | 48,98 | 193,68 | (181,35-206,81) |
| Col T c/5 | 18 | 181,72 | (103-287) | 48,44 | 181,72 | (157,64-205,81) |
| HDL inicial | 319 | 48,05 | (16-98) | 13,99 | 48,05 | (46,51-49,59) |
| HDL c/3 | 63 | 48,95 | (30-99) | 13,01 | 48,95 | (45,68-52,23) |
| HDL c/5 | 18 | 47,22 | (30-76) | 13,54 | 47,22 | (40,49-53,95) |
| TG inicial | 319 | 182,87 | (21-673) | 86,83 | 182,87 | (173,30-192,43) |
| TG c/3 | 63 | 152,84 | (43-407) | 65,41 | 152,84 | (136,37-169,31) |
| TG c/5 | 18 | 162,74 | (65-295) | 73,84 | 162,78 | (126,06-199,50) |

como posteriores se omitieron de este análisis, ya que difieren poco de estos valores seleccionados como representativos. Algunos pacientes abandonaron su control por diversas razones, muchas de ellas explicables, lo cual no significa que abandonaran su tratamiento mientras quienes permanecieron bajo control, experimentaron una importante regresión clínica global de la mayoría de los síntomas iniciales (Tabla 19). La reducción cualitativa de la magnitud del soplo cervical también fue progresiva sugiriendo que las paredes arteriales se adelgazan y se regulariza la superficie de las placas durante el tratamiento (Tabla 20) en estricta correspondencia con lo observado al Eco Doppler que, casi sin excepciones, demostró que a medida que transcurría el tiempo bajo un tratamiento eficaz (Tabla 21) se producía una detención uniforme de la progresión ateromatosa, y una lenta regresión en algunas lesiones, hechos que se hicieron más evidentes en la medida que se alargó el período de control, excepto en los casos en que no se normalizó inicialmente el perfil lipídico, los que permanecieron estables a lo largo del tiempo o sufrieron algún deterioro, aunque éste rara vez se tradujo en síntomas. Tanto la estabilidad como el deterioro de las lesiones extracraneanas coincidieron en forma estricta con la evolución clínica de cada paciente, modificándose favorablemente en los últimos después de alcanzar por segunda intención un perfil lipídico ideal.

Al analizar la regresión que experimentaron los síntomas cerebrovasculares por separado (Tabla 22), encontramos que la recurrencia de episodios isquémicos mayores fue ínfima y la evolución de los síntomas menores muy favorable tanto en los tinnitus como en los vértigos, aunque su respuesta fue muy lenta en los primeros y rápida en los últimos. Hubo 64 portadores de vértigo que debieron ser sometidos a tratamiento con ultrasonido y medidas kinésicas y 5 a cirugía descompresiva costoclavi-

Tabla 19
REGRESIÓN CLÍNICA GLOBAL

| <i>Controlados 246</i> | <i>Perdidos 63</i> | <i>Fallecidos 10</i> |
|------------------------|--------------------|----------------------|
| Regresión completa | | 24 |
| Muy importante | | 93 |
| Moderada | | 37 |
| Parcial | | 35 |
| Sin variación | | 19 |
| Complicados | | 12 |
| Desconocida | | 26 |
| Total | | 216 |

Tabla 20
MAGNITUD FINAL DEL SOPLO

| <i>Controlados 246</i> | <i>Perdidos 63</i> | <i>Fallecidos 10</i> % |
|------------------------|--------------------|---------------------------|
| Soplo ausente | 3 | 1,21 |
| Mínimo | 51 | 20,73 |
| Menor | 163 | 66,28 |
| Igual | 27 | 10,97 |
| Peor | 2 | 0,81 |
| Total | 246 | 100,00 |

Tabla 21
REGRESIÓN SEGÚN ECO DOPPLER

| <i>Controlados n= 246</i> | <i>< 2 años</i> | <i>2-5 años</i> | <i>> 5 años</i> | <i>Total</i> |
|---------------------------|--------------------|-----------------|--------------------|--------------|
| Eco Doppler normal | 2 | 1 | 0 | 3 |
| Regresión franca | 6 | 4 | 1 | 11 |
| Regresión leve | 12 | 4 | 1 | 17 |
| Igual | 20 | 3 | 3 | 26 |
| Peor | 3 | 1 | 0 | 4 |
| Total | 43 | 13 | 5 | 61 |

cular, todos con excelente resultado. En relación con las pérdidas de audición, si bien no apareció enfermedad contralateral en ningún caso tratado, e incluso hubo regresión precoz aunque parcial de la caída auditiva en 8 pacientes, este síntoma prácticamente no experimentó modificación alguna en los restantes, confirmando que en la práctica debe ser considerado como una secuela isquémica irreversible.

Revisar la condición final de cada síntoma menor al término del seguimiento (Tabla 23) nos ofrece una idea de lo variable que resultó ser la regresión individual de cada uno de ellos. El análisis de la sobrevivencia actuarial (Figura 3) permitió establecer que 246 de los 319 pacientes iniciales siguieron en control hasta el 30 de junio del 2001, mientras que 63 lo abandonaron. Sólo 10 de los pacientes fallecieron durante todo el período de seguimiento, y la mayoría por causas no relacionadas con su enfermedad aterosclerótica (Tabla 24).

DISCUSIÓN

Hasta ahora el hallazgo de dislipidemia en un individuo, sano o enfermo, solía motivar sólo una recomendación de dieta, que pocos seguían en forma permanente, y raras veces la indicación de algún hipolipemiente seleccionado sin mayor fun-

Tabla 22
REGRESIÓN DE SÍNTOMAS INICIALES

| | Recurrencia | | Asintomáticos | | Total | |
|-----|-------------|--|---------------|--|-------|--|
| AVE | 3 | | 21 | | 24 | |
| CIT | 2 | | 58 | | 60 | |

| | Tinnitus | | Vértigo | | Pérdida audición | |
|-------------|----------|-------|---------|-------|--------------------|----------|
| | n | % | n | % | n | % |
| Ausente | 54 | 37,87 | 93 | 57,06 | Regresión parcial | 8 7,32 |
| Menor | 27 | 19,11 | 23 | 14,12 | Daño contralateral | 0 0,00 |
| Igual | 12 | 8,55 | 2 | 1,22 | Igual | 61 55,79 |
| Peor | 2 | 1,40 | 2 | 1,22 | Profundización | 1 1,86 |
| Fallecido | 1 | 0,70 | 3 | 1,84 | Fallecido | 1 1,86 |
| Desconocido | 46 | 32,37 | 40 | 24,54 | Desconocido | 37 33,17 |
| Total | 142 | | 163 | | | 108 |

damento, ya que sólo en forma excepcional es considerada como el importante problema de salud que es tanto al momento de su hallazgo como en el largo plazo, cuando al complicarse en el aparentemente sano lo haga sintomático o se complique en el enfermo, hechos que de acuerdo a su historia natural con bastante seguridad ocurrirán. La eficacia de las medidas de prevención para reducir la incidencia de enfermedad coronaria y de las medidas de intervención secundaria para intentar modificar su evolución y prevenir las complicaciones hoy nadie las discute, después que grandes estudios epidemiológicos y de intervención demostraron sobradamente su eficacia en este sentido. La enfermedad periférica y cerebrovascular que suelen acompañarla, aunque inicialmente relegadas a un segundo plano por la preeminencia que se dio a la primera, han vuelto al sitio que les corresponde luego que se demostró que se rigen por normas similares, que su asociación es extremadamente alta y que su pronóstico común se encuentra íntimamente

Tabla 23
PLAZO DE MEJORÍA SINTOMÁTICA

| | Tinnitus | | Vértigo | |
|---------|----------|-----------|---------|----------|
| | Media | Rango | Media | Rango |
| Ausente | 9,8 m | (1-126 m) | 38,7 m | (3-48 m) |
| Menor | 6,7 m | (1-24 m) | 11 m | (2-60 m) |
| Igual | 4 m | (2-6 m) | 15,9 m | (2-21 m) |
| Peor | 8 m | (4-12 m) | 7,5 m | (3-12 m) |

| | Pérdida audición | |
|-------------------|------------------|---------|
| | Media | Rango |
| Regresión parcial | 3 m | (2-4 m) |

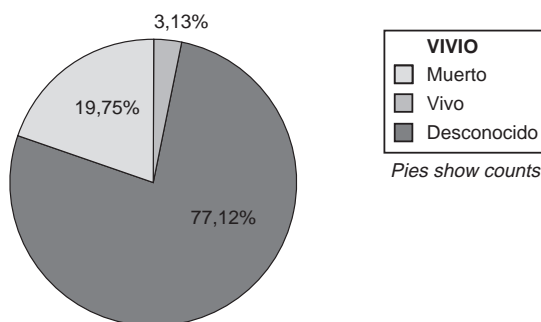


Figura 3. Supervivencia actuarial.

Tabla 24
FALLECIDOS

| | n |
|----------------------------------|----|
| Hemorragia protuberancial (1991) | 1 |
| Infarto del miocardio (1994) | 1 |
| TEP (1994) | 1 |
| Ca pulmonar (1995) | 1 |
| Mieloma múltiple (1997) | 1 |
| Astrocitoma (1998) | 1 |
| Ca vesical (1998) | 1 |
| Rabdomiosarcoma (1999) | 1 |
| Diseccción aorta torácica (2000) | 1 |
| Infarto del miocardio (2001) | 1 |
| Total | 10 |

correlacionado. Estas primeras consideraciones cardiológicas sirvieron de poderoso estímulo para posteriores investigaciones estrictamente vasculares sobre la progresión de la enfermedad ateros-

clerótica, en un esfuerzo por detener o revertir su curso. Sus más recientes hallazgos han permitido establecer nuevas estrategias tanto para impedir la enfermedad como para afinar su diagnóstico precoz, haciendo posible intentar diversas medidas para retardar su ritmo de progresión y, eventualmente obtener su regresión, estrategias que al mismo tiempo parecen ser las más eficaces para impedir las complicaciones.

Una buena forma de detectar manifestaciones precoces de aterosclerosis es explorando las arterias superficiales y accesibles como las carótidas, cuyo grado de afectación la convierte en un novedoso y excelente marcador de la presencia de una enfermedad arterial general que casi siempre coexiste aunque es más difícil dejar en evidencia. El Eco Doppler abrió un espacio en la investigación de este territorio, ya que pese a su costo es no invasivo, reproducible y cuyas únicas limitantes para ser creíbles son que muestren todos los vasos del cuello en blanco y negro y color, ya que las placas blandas se aprecian mejor en el primero y las duras en el último, y que sean realizados por personal entrenado, lo que no siempre ocurre entre nosotros. Tanto la descripción detallada de las paredes arteriales como la caracterización precisa de las placas definiendo su naturaleza, extensión, homogeneidad y detalles de su superficie cobran máxima importancia al momento de definir una aterosclerosis incipiente, ya que el sólo grado de estenosis considerado vital en el pasado y aún por algunos como único parámetro de interés, carece de importancia en estos casos que casi nunca serán críticos. La importancia del IMT como nuevo, útil y valioso parámetro para cuantificar la enfermedad en sus etapas iniciales ha sido ya internalizada por nosotros urgidos por los desafíos que plantea la enfermedad, aunque no parece haber ocurrido igual cosa en muchos de los que realizan ecografías arteriales. Por desgracia, su implementación tardía impidió aplicarlo en la presente serie, cuyo comienzo lo antecede casi por veinte años.

El objetivo de esta presentación es dar cuenta de esta importante experiencia retrospectiva, novedosa y única entre nosotros hasta donde sabemos, en términos de intervención y control de la aterosclerosis global en sus etapas iniciales, cuya presencia se identificó en forma no invasiva en el territorio vascular extracraneano en pacientes no seleccionados, aunque sin un grupo de control por razones éticas, informados ya de las abrumadoras evidencias sobre las ventajas de las medidas de intervención primaria y secundaria sobre los factores de riesgo. Por medio de esta experiencia preliminar, que confiamos será reproducida y ampliada, desta-

camos tanto el sorprendente beneficio que involucra la corrección de la dislipidemia, cuya existencia es a veces desconocida, casi siempre subestimada incluso por muchos especialistas, y, por lo general, subtratada en la práctica, como el hecho que la mayoría de los factores de riesgo restantes están siendo relativamente bien controlados en nuestro medio. Debemos destacar que los resultados obtenidos en este estudio no hacen sino confirmar la validez de varios de los aspectos más novedosos relacionados con la aterosclerosis, en particular la importantísima reducción de todos los eventos isquémicos en los pacientes tratados, lo que constituye un valioso objetivo terapéutico, así como el hecho que, aunque la reducción anatómica de las lesiones parezca ser poco importante en el corto plazo, la progresión de la enfermedad prácticamente se detiene de inmediato en aquellos tratados eficazmente, satisfaciendo así otro objetivo terapéutico. El sorprendente grado de recuperación encontrado en muchos portadores de tinnitus y vértigos supera con creces todo lo que se les podía ofrecer hasta el momento para su recuperación, y abre un amplio campo de investigación para el futuro. El prolongado seguimiento de muchos pacientes, que supera largamente al de muchas experiencias al respecto, sugiere que el beneficio inicial en los tratados se mantiene e intensifica a lo largo del tiempo.

Encontrar signos de aterosclerosis carotídea o vertebral en un Eco Doppler aunque no sean muy significativos con seguridad requerirá tratamiento para modificar su curso, incluso, cuando tengan perfil lipídico normal o poco alterado o un simple descenso aislado del HDL, hechos que no han sido enfatizados como corresponde. Creemos que al incluir, junto a los síntomas isquémicos cerebrovasculares clásicos oculares o hemisféricos, otros "menores" que livianamente pudieran ser considerados discutibles, como el tinnitus, la pérdida de audición y el vértigo, estamos contribuyendo a ampliar el espectro de los individuos susceptibles de investigación y tratamiento, concepto útil si se desea detectar la aterosclerosis precoz, que esta experiencia refleja muchos la tenían y en un grado no despreciable. Obteniendo el diagnóstico parece imperativo, entre las acciones destinadas a tratarlos según sus singularidades y prevenir complicaciones, iniciar aquellas destinadas a normalizar el perfil lipídico llevándolo tan cerca como sea posible a los valores que hoy se sugieren en las diversas situaciones clínicas, ya que las experiencias de intervención primaria y secundaria como la nuestra, y en particular las agresivas resultan abrumadoras en el sentido que reducen dramáticamente la mortalidad y los

nuevos accidentes isquémicos, convincentes en el sentido que hacen más benigno el ritmo de progresión de la enfermedad, y prometedoras en cuanto a las posibilidades de obtener algún grado de regresión del proceso, aunque esto puede requerir de un período de observación más largo para ser verificado con certeza.

BIBLIOGRAFÍA

- Mitchell P, Jin J, Li W *et al*: Prevalence of asymptomatic retinal emboli in an Australian urban community. *Stroke* 1997; 28: 63-6.
- Bruno A, Jones W, Austin J *et al*: Vascular outcome in men with asymptomatic retinal cholesterol emboli: a cohort study. *Ann Intern Med* 1995; 122: 249-53.
- Hollenhorst R: Vascular status of patients who have cholesterol emboli in the retina. *Am J Ophthalmol* 1966; 61: 1159-65.
- McBrien D, Bradley R, Ashton N: The nature of retinal emboli in stenosis of the internal carotid artery. *Lancet* 1963; 1: 697-9.
- Ros M, Magargal L, Uram M: Branch retinal-artery obstruction: a review of 201 eyes. *Ann Ophthalmol* 1989; 21: 103-7.
- Poblete R, Martínez G, Goycoolea M: La racionalidad de una evaluación vascular en otología. *Rev Chil Cir* 1998; 50: 449-60.
- Kimura R: Animal models of inner ear vascular disturbances. *Am J Otolaryngol* 1986; 7: 130-9.
- Mazzoni A: Internal auditory canal arterial relations at the porus acusticus. *Ann Otol Rhinol Laringol* 1969; 78: 797-814.
- Mazzoni A: Internal auditory artery supply to the petrous bone. *Ann Otol Laryngol* 1972; 81: 13-6.
- Hotson J, Baloh R: Acute vestibular syndrome. *N Engl J Med* 1998; 339: 680-5.
- Silvoniemi P: Vestibular neuronitis: an otoneurological evaluation. *Acta Otolaryngol Suppl (Stock)* 1988; 453: 1-72.
- Norrving B, Magnusson M, Holtas S: Isolated acute vertigo in the elderly: vestibular or vascular disease? *Acta Neurol Scand* 1995; 91: 43-2.
- Harris J, Sharp P: Inner ear autoantibodies in patients with rapidly progressive sensorial hearing loss. *Laryngoscope* 1990; 100: 516-24.
- Grad A, Baloh R: Vertigo of vascular origin: clinical and electronystagmographic features in 84 cases. *Arch Neurol* 1989; 46: 281-4.
- Gómez C, Cruz-Flores S, Malkoff M *et al*: Isolated vertigo as a manifestation of vertebrobasilar ischemia. *Neurology* 1996; 47: 94-7.
- Donahoo W, Kosminski L, Eckel R: Drugs causing dyslipoproteinemia. *Endocrinol Metabol Clin North Am* 1998; 27: 677-97.
- Reininger C, Boeger C, Steckmeier B *et al*: Mechanisms underlying increased platelet reactivity in patients with peripheral arterial disease. *Int Angiol* 1999; 18: 163-70.
- Antiplatelets Trialists Collaboration: Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet treatment. *Br Med J* 1988; 296: 320-31.
- Hass W, Easton J, Adams H *et al*: A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. *N Engl J Med* 1989; 321: 501-7.
- Gent M, Blakely J, Easton J *et al*: The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. Design, organization and baseline results. *Stroke* 1988; 19: 1203-10.
- Arcan J, Blanchard J, Boissel J *et al*: Multicenter double-blind study of ticlopidine in the treatment of intermittent claudication and the prevention of its complications. *Angiology* 1988; 39: 802-11.
- Mikhailidis D, Jagroop I: Is clopidogrel markedly superior to aspirin in patients with peripheral vascular disease? *Platelets* 1998; 9: 273-8.
- Caprie Steering Committee: A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Lancet* 1996; 348: 1329-39.