



## CAPÍTULO 5

### GUÍA PARA EL TRATAMIENTO PREVENTIVO DE LA ISQUEMIA CEREBRAL

B. Fuentes, E. Díez Tejedor, A. Gil Núñez, A. Gil Peralta y J. Matías Guiu; por el comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN

Las enfermedades cerebrovasculares constituyen la primera causa de mortalidad en mujeres y la segunda en varones en España (1) y representan el mayor motivo de incapacidad, ya que hasta el 90% de los pacientes sufren secuelas, que en el 30% de los casos inhabilitan al individuo para realizar las actividades cotidianas. Por ello, es de gran importancia disminuir su incidencia en el ámbito de la prevención primaria, reconociendo y actuando sobre los factores de riesgo vascular en la población general, principalmente la hipertensión arterial (HTA). La prevención secundaria está encaminada a evitar las recurrencias en pacientes que ya han sufrido algún episodio, pero también debe tenerse en cuenta que tras el ictus existe un riesgo vascular muy elevado, con un gran riesgo de infarto de miocardio y muerte vascular, por lo que tienen que considerarse también medidas destinadas a reducir el riesgo vascular global en estos pacientes (2).

### Prevención primaria

---

La prevención primaria está orientada a la actuación sobre los factores de riesgo vascular modificables o potencialmente modificables (3-6) (Tablas 1 y 2). Se recurre al uso de fármacos, como antihipertensivos, especialmente aquellos que bloquean el sistema renina-angiotensina con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II) y diuréticos, pues un tratamiento adecuado y controlado reduce el riesgo de ictus; y con anticoagulantes, que han demostrado una eficacia indiscutible en los ictus de origen cardioembólico. El papel de los antiagregantes plaquetarios en la prevención primaria del ictus es una cuestión controvertida. En los varones no se obtienen beneficios en la reducción de ictus, aunque sí en la de infarto de miocardio, mientras que los últimos datos en mujeres señalan el efecto opuesto, es decir, una reducción del riesgo de ictus, sin efecto sobre el riesgo de cardiopatía isquémica, aunque con un significativo incremento del riesgo de hemorragias digestivas que requieren transfusión. Por otra parte, los fármacos hipolipemian-

Tabla 1. Factores de riesgo de infarto cerebral [modificada de Sacco et al. (3)]

Factores de riesgo bien documentados o confirmados	Factores de riesgo menos documentados o posibles
<p><b>1. Modificables:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Hipertensión arterial</li> <li>– Cardiopatía: Fibrilación auricular</li> <li>– Endocarditis infecciosa</li> <li>– Estenosis mitral</li> <li>– Infarto de miocardio reciente</li> <li>– Tabaquismo</li> <li>– Anemia de células falciformes</li> <li>– Ictus o AIT previos</li> <li>– Estenosis carotídea asintomática</li> <li>– Hipercolesterolemia</li> <li>– Consumo de alcohol</li> </ul> <p><b>2. Potencialmente modificables</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Diabetes mellitus</li> <li>– Hiperhomocisteinemia</li> <li>– Estados de hipercoagulación</li> <li>– Hipertrofia ventricular izquierda</li> </ul> <p><b>3. No modificables</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Edad</li> <li>– Sexo</li> <li>– Factores hereditarios</li> <li>– Raza/etnia</li> <li>– Localización geográfica</li> <li>– Nivel sociocultural</li> </ul>	<p><b>1. Potencialmente modificables:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Cardiopatía: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Miocardiopatía</li> <li>• Discinesia de la pared ventricular</li> <li>• Endocarditis no bacteriana</li> <li>• Calcificación del anillo mitral</li> <li>• Estenosis aórtica</li> <li>• Prolapso mitral</li> <li>• Foramen oval permeable</li> <li>• Aneurisma del septo auricular</li> <li>• Contraste ecocardiográfico espontáneo</li> </ul> </li> <li>– Uso de anticonceptivos orales</li> <li>– Consumo de drogas</li> <li>– Inactividad física</li> <li>– Obesidad</li> <li>– Hematócrito elevado</li> <li>– Factores dietéticos</li> <li>– Hiperinsulinemia y resistencia a la insulina</li> <li>– Desencadenantes agudos: estrés</li> <li>– Infecciones</li> <li>– Migraña</li> <li>– Procesos subclínicos</li> </ul> <p><b>2. No modificables</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Estación y clima</li> </ul>

tes, en concreto las estatinas, son adecuados en los casos con antecedentes de cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica, hipertensión de alto riesgo y diabetes. La endarterectomía carotídea también puede resultar útil en casos seleccionados.



Tabla 2. Factores de riesgo modificables [modificada de Golstein et al. (4)]

Factor	Prevalencia	Riesgo relativo	Reducción del riesgo con tratamiento
<i>HTA</i>	68%		
50 años	20%	4,0	
60 años	30%	3,0	
70 años	40%	2,0	
80 años	55%	1,4	
90 años	60%	1,0	
<i>Tabaco</i>	25%	1,8	50% en 1 año
<i>Diabetes</i>	20%	1,8-6	Reducción en pacientes diabéticos e hipertensos con control de presión arterial (IECA)
<i>Estenosis carotídea asintomática</i>	2%-8%	2,0	50%
<i>Hiperlipemia</i>	8%-9% adultos < 35 años	1,8 si colesterol 240-279	20%-30% en pacientes con cardiopatía isquémica
	25% hombres 55 años	2,6 si colesterol > 280	
	40% mujeres 65 años		

## Hipertensión arterial

La HTA es el factor de riesgo de ictus más importante, y se estima que causa del 25% al 50% de los casos (7). Por otra parte, el ictus es la complicación vascular más frecuente en los pacientes hipertensos, representando el 57% de los episodios vasculares (8). La relación dosis-respuesta entre la HTA y el riesgo de ictus es continua a lo largo del rango de valores de presión arterial (PA) y tanto el aumento de las cifras de presión arterial sistólica (PAS) como diastólica (PAD) incrementan el riesgo de ictus (9). El riesgo de mortalidad por ictus es mayor a partir de cifras de PA de 115/75 mmHg, valores hasta ahora considerados óptimos (< 120/80 mmHg), como muestran estudios observacionales prospectivos (10). Del mismo modo, diversos estudios y metaanálisis han demostrado que la

reducción de 10-12 mmHg en la PAS y 5-6 mmHg en la PAD representa un descenso del riesgo de ictus de hasta el 38% (9, 11-12). Por estos motivos, la definición actual de hipertensión está cuestionada y se considera que en pacientes con PAS de 120-139 mmHg o PAD de 80-89 mmHg se deben iniciar medidas de modificación de hábitos de vida como prevención primaria del ictus y los episodios coronarios (13).

De forma general, el objetivo será mantener la PA en valores inferiores a 140/90 mmHg, mientras que en los pacientes hipertensos y con diabetes o nefropatía asociadas, deben mantenerse por debajo de 130/80 mmHg. Inicialmente se deben aplicar medidas educacionales, como régimen dietético con restricción de sal, reducción de peso, práctica de ejercicio moderado y, por último, utilización de fármacos antihipertensivos (5, 6, 13, 14) (nivel de evidencia I, grado de recomendación A). En el siguiente escalón, de tratamiento farmacológico, se recomienda la administración de diuréticos tiazídicos solos o combinados con otras familias de fármacos en la mayoría de los pacientes con hipertensión no complicada. Los estudios HOPE, LIFE y SCOPE (15-17) con IECA y ARA II, que bloquean el sistema renina-angiotensina han apuntado una mayor eficacia en la prevención primaria del ictus en comparación con el mejor tratamiento convencional (HOPE, SCOPE) o con atenolol (LIFE), lo cual parece indicar un beneficio relacionado no sólo con la reducción de la PA (18). Sin embargo, en el estudio VALUE con valsartán frente a amlodipino no se encontraron diferencias significativas entre ambos tratamientos y la reducción de eventos vasculares se asoció al control de la PA (19). Más recientemente, el estudio ASCOT-BPLA señala un mayor beneficio en la prevención de ictus del tratamiento basado en amlodipino (combinado con perindopril) que con atenolol (combinado con diuréticos) (20). En el caso de pacientes hipertensos con diabetes mellitus, aunque en principio cualquier fármaco hipotensor reduciría el riesgo de ictus, se recomienda la administración de IECA o ARA II, que frenan la progresión de la nefropatía diabética y la albuminuria (13).

## Diabetes mellitus

Los pacientes con diabetes mellitus presentan una mayor predisposición a desarrollar arteriosclerosis y una mayor prevalencia de HTA, obesidad y dislipidemia, de manera que actualmente la diabetes mellitus se considera como un equivalente al riesgo de la enfermedad coronaria y, por lo tanto, se le aplican las medidas de prevención secundaria (13, 21). Aunque se ha demostrado el gran riesgo



de ictus que presentan los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (incremento de 2-6,5 veces en mujeres y 1,5-2 en hombres) (22), no hay pruebas de que el control de la hiperglucemia disminuya la incidencia de ictus (23). No obstante, es indudable que se debe recomendar un estrecho control para evitar otras complicaciones asociadas a la diabetes mellitus (nivel de evidencia III, grado de recomendación C). Por otra parte, estudios recientes han demostrado que el estrecho control de la PA (< 130-80 mmHg) en los pacientes con diabetes mellitus determina una reducción del riesgo relativo de ictus de hasta el 44% (10, 24).

## Dislipemia

Aunque es un factor de riesgo demostrado para la cardiopatía isquémica, su relación con el ictus isquémico es controvertida y confusa debido a que los estudios epidemiológicos iniciales no se diseñaron para analizar este aspecto, e incluían individuos con edad de riesgo propia de cardiopatía isquémica. El ictus se analizó como evento secundario, evaluando sólo ictus mortal, sin diferenciar entre ictus isquémico y hemorrágico ni los diferentes subtipos etiológicos de ictus isquémicos, e incluyendo diferentes concentraciones de colesterol (25, 26). En estudios más recientes sí se ha sugerido una relación de riesgo entre valores elevados de colesterol e ictus isquémico y todavía mayor entre concentraciones elevadas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) e ictus aterotrombótico, así como entre valores de lipoproteínas de alta densidad (HDL) (inversa), índice LDL/HDL y lipoproteína (a) e ictus isquémico (27). Los beneficios de las estatinas en la reducción del riesgo de ictus, observados en los estudios de prevención secundaria de la cardiopatía isquémica (CARE, LIPID y 4S), se aproximan a una reducción del riesgo relativo del 30% (28, 29) (nivel de evidencia I, grado de recomendación A). En los últimos años se han publicado diversos estudios que refuerzan este aspecto. El Heart Protection Study (HPS), con 40 mg/día de simvastatina, en pacientes con alto riesgo vascular y antecedentes de cardiopatía isquémica, ictus / accidente isquémico transitorio (AIT), enfermedad arterial periférica, diabetes mellitus o HTA tratada, muestra unos beneficios significativos, con una reducción del riesgo relativo del 24% en episodios vasculares (episodios coronarios, ictus o revascularización), del 25% en ictus (mortal o no), del 27% en episodios coronarios (muerte coronaria o infarto de miocardio), del 17% en muerte vascular y del 13% en muerte de cualquier origen, siendo este beneficio significativo en todos los subgrupos de enfermos (incluidos por ictus/AIT), edad superior a 75 años, mujeres y concentraciones de colesterol total o colesterol LDL normales o bajas

(30). Por otra parte, el estudio PROSPER, con pravastatina, realizado en pacientes ancianos de 70-82 años y un seguimiento de 3,2 años, encontró una reducción del riesgo relativo significativa en el objetivo primario del 15%. Sin embargo, en este estudio no se observó un beneficio significativo en la reducción del riesgo de ictus, seguramente debido a diversos factores, como un insuficiente poder estadístico del estudio y un seguimiento del paciente demasiado corto (3,2 años) (31). También el estudio ASCOT-LLA, en el que se administraron 10 mg/día de atorvastatina a pacientes hipertensos con al menos tres factores de riesgo de enfermedad vascular, ha demostrado una reducción del riesgo relativo de ictus (mortal o no) del 27% (32). Más recientemente se han comunicado los datos del estudio CARDS en pacientes con diabetes mellitus tipo II, con atorvastatina 10 mg/día, mostrando una reducción del riesgo relativo del 37% para episodios primarios, y del 48% para ictus (33).

Probablemente el beneficio del tratamiento con estatinas se deba a la reducción de los episodios coronarios y, en consecuencia, de ictus cardioembólicos secundarios, así como de los de origen aterotrombótico, no sólo por el efecto hipolipemiante, sino también por su efecto en la estabilización y regresión de la placa aterosclerótica, además de por los efectos antiinflamatorios y antitrombóticos (25, 34). Dada la relación entre dislipemia y arteriosclerosis en general, parece razonable tratar este factor de riesgo, sobre todo en los casos en que coexistan otros. En este sentido, se aconsejan las recomendaciones del National Cholesterol Education Program ATP III (NCEP-APT III) (21) y su actualización (35), en las cuales, según el nivel de riesgo vascular de los pacientes (determinado en función de la presencia de los siguientes factores: tabaquismo, HTA  $\geq 140/90$  mmHg o en tratamiento], HDL  $< 40$  mg/dl, historia familiar de cardiopatía isquémica prematura y edad en varones  $\geq 45$  años y en mujeres  $\geq 55$  años), se establece el valor de LDL en el que aplicar tratamiento. De esta forma, en pacientes con ningún o un factor de riesgo (riesgo coronario bajo), se debe iniciar tratamiento con cifras de LDL  $\geq 190$  mg/dl (opcional 160-189 mg/dl); en el caso de dos o más factores de riesgo (riesgo coronario moderado a 10 años  $< 10\%$ ) a partir de LDL  $\geq 160$  mg/dl y si el riesgo es moderado-alto (riesgo coronario moderado a 10 años del 10%-20%), se recomienda iniciar tratamiento farmacológico con LDL  $\geq 130$  mg/dl (opcional 100-129 mg/dl). En los pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica, o equivalentes de riesgo (riesgo coronario a 10 años  $> 20\%$ ), como arteriopatía periférica, aneurisma de aorta abdominal, estenosis carotídea sintomática (ictus/AIT) o estenosis de carótida de más del 50%, diabetes mellitus



o múltiples factores de riesgo, se debe instaurar tratamiento con valores de LDL  $\geq 100$  mg/dl (opcional  $< 100$  mg/dl).

## Antiagregantes plaquetarios

Los estudios clínicos realizados hasta el momento con ácido acetilsalicílico (AAS) en la prevención primaria de ictus, en los que se incluyeron predominantemente varones (tres de ellos sólo incluyeron hombres), así como los metaanálisis realizados, no encuentran beneficio en la reducción del riesgo relativo de ictus, aunque sí de cardiopatía isquémica (36-42). Por el contrario, en mujeres, la utilización a días alternos de 100 mg de AAS podría ser eficaz, con el 17% de reducción del riesgo relativo de ictus (en especial, ictus isquémico, con una reducción del riesgo relativo del 24%), sin modificación del riesgo de cardiopatía isquémica o muerte de origen vascular según se desprende del recientemente publicado estudio WHS, que incluyó más de 39.000 mujeres sanas mayores de 45 años, con un seguimiento de 10 años (43). Este beneficio es mayor en el grupo de mujeres mayores de 65 años, en el que se reduce también el riesgo de cardiopatía isquémica y de muerte de origen vascular. Sin embargo, se aprecia un incremento del riesgo de hemorragia digestiva que requiere transfusión. No obstante, hay que considerar que el estudio WHS se diseñó para detectar diferencias en el riesgo de episodios cardiovasculares mayores (infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal o muerte de causa cardiovascular), aspecto en el que resultó negativo, y el análisis del riesgo de ictus fue sólo un objetivo secundario. En consecuencia, parece prudente esperar la realización de nuevos estudios confirmatorios sobre el beneficio del AAS en mujeres antes de establecer una recomendación al respecto. En pacientes con alto riesgo vascular, HTA o diabetes mellitus, no se ha demostrado que la administración de AAS se asocie a una reducción significativa del riesgo de ictus (44, 45). No hay datos disponibles de otros fármacos antiagregantes plaquetarios en prevención primaria, aunque se encuentra en desarrollo el estudio CHARISMA, que compara la combinación de AAS y clopidogrel frente a AAS en pacientes con alto riesgo vascular (46).

## Cardiopatías embolígenas

### *Fibrilación auricular*

Es la cardiopatía más importante como factor de riesgo de ictus y causa aproximadamente la mitad de los infartos cerebrales de origen cardioembólico (3-6, 47).

**Tabla 3. Indicaciones sugeridas de anticoagulación oral en la prevención del infarto cerebral**

**PREVENCIÓN PRIMARIA:** en las siguientes cardiopatías embolígenas:

- Fibrilación auricular<sup>1</sup>
- Estenosis mitral
- Prótesis valvular
- Síndrome del seno enfermo<sup>1</sup>
- Miocardiopatía dilatada
- Infarto de miocardio reciente con trombo ventricular izquierdo
- Prolapso de la valvula mitral<sup>1</sup>

**PREVENCIÓN SECUNDARIA:**

- Cardiopatías embolígenas descritas previamente
- Estados protrombóticos:
  - Déficit de proteínas C y S, antitrombina III
  - Síndrome antifosfolipídico<sup>1</sup>
  - Mutación del factor V de Leyden<sup>1</sup>
- Infarto criptogénico recurrente (si falla el tratamiento antiagregante)<sup>2</sup>
- Placa de ateroma en cayado aórtico<sup>2</sup>
- Lesión arterial inducida por radiación<sup>2</sup>
- Foramen oval permeable<sup>1</sup>
- Aneurisma del septo auricular<sup>1</sup>
- Trombo en ventrículo izquierdo
- Disección arterial (cervical y cerebral)<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Indicado en pacientes de alto riesgo.

<sup>2</sup>Utilidad controvertida.

Modificada de Hart (44).

El riesgo aumenta con la edad: se calcula de un 1,5% entre los 50 y 59 años y asciende al 23,5% entre los 80 y 89 años (3). Se consideran factores predictores de alto riesgo de embolia la edad (hombres > 65 años; mujeres > 75 años), la HTA, la disfunción ventricular izquierda (fracción de eyección < 30%), la dilatación de la aurícula izquierda > 50 mm, la cardiopatía isquémica, la diabetes mellitus y la embolia previa de cualquier localización. Los hallazgos por ecocardiografía transesofágica de trombos en la aurícula izquierda, contraste ecocardiográfico espontáneo o disfunción mecánica de aurícula izquierda, también se asocian a un mayor riesgo de embolia (48). Se han realizado diferentes estudios de prevención prima-



ria de ictus en los pacientes con fibrilación auricular no valvular en los que se ha encontrado una menor incidencia en el grupo tratado con anticoagulantes orales frente a los pacientes tratados con AAS y en los tratados con cualquiera de ellos respecto al grupo placebo (BAATAF, SPAF II, SPAF III, AFASAK, SPINAF, CAFA) (49-54). El análisis combinado de estos estudios muestra una reducción del riesgo relativo de ictus del 68% en los pacientes tratados con warfarina frente al 21% en el grupo de AAS (55). Basándose en estos estudios, actualmente se recomienda tratamiento anticoagulante en todos los pacientes con fibrilación auricular y se aconseja mantener un índice normalizado internacional (INR) de 2-3 de forma prolongada (nivel de evidencia I, grado de recomendación A), excepto en los menores de 60-65 años con fibrilación auricular aislada (sin otros factores de riesgo), en los que se recomienda la administración de 300 mg/día de AAS o no aplicar tratamiento. Asimismo, como segunda posibilidad en aquellos en los que esté contraindicada la anticoagulación oral se puede optar por 300 mg/día de AAS (56) (nivel de evidencia I, grado de recomendación A). Aunque no se ha demostrado en estudios aleatorizados, en pacientes mayores de 65 años sin factores de riesgo podría indicarse tanto anticoagulación oral como 300 mg de AAS (6, 57) (Tabla 4).

El estudio SPORTIF III (58), que compara el ximelagatrán, un inhibidor directo de la trombina, con warfarina, en pacientes con FANV y al menos un factor de riesgo para ictus, encuentra un beneficio significativo con una reducción del riesgo relativo de ictus y embolia sistémica del 41% (reducción del riesgo absoluto del 0,7%). Las hemorragias menores y graves son significativamente menos frecuentes ( $p = 0,007$ ) en el grupo de ximelagatrán. Los resultados del SPORTIF III y V observan equivalencia en el beneficio con disminución del riesgo de hemorragias (RR del 26%), aunque con un incremento transitorio de las transaminasas (6%) (59). El ximelagatrán se perfila como una alternativa a los anticoagulantes orales tradicionales, sin sus interacciones con fármacos o alimentos, que no precisa terapia puente con heparina ni requiere determinar el INR, aunque es necesario esperar los resultados de futuros estudios para poder establecer una recomendación al respecto.

### ***Valvulopatías***

Algunas valvulopatías, como la estenosis mitral, presentan un elevado riesgo de ictus embólicos por la frecuente coexistencia de fibrilación auricular. Se considera indicada la anticoagulación oral (INR: 2-3) en los pacientes con valvulopatía mitral con una o más de las siguientes situaciones clínicas: fibrilación auricular

Tabla 4. Prevención de embolia cerebral de origen cardíaco

Diagnóstico	Elección	Segunda opción
<b>1. Fibrilación auricular no valvular</b>		
Prevencción primaria		
• < 60/65 años		
Aislada	AAS 300 mg/Sin tratamiento	
FRV+	ACO INR: 2-3	AAS 300 mg/día
• 65-75 años		
Aislada	AAS 300 mg/día o ACO INR: 2-3	AAS 300 mg/día
FRV+	ACO INR: 2-3	AAS 300 mg/día
• > 75 años	ACO INR 2-3	AAS 300 mg/día
Prevencción secundaria	ACO INR: 2-3	+ AAS 100 mg/día
<b>2. Prótesis valvular</b>		
<b>2.1 Mecánica</b>		
Sin fibrilación auricular		
• Prevencción primaria		
• 3 meses	ACO INR: 2,5-3,5	AAS 100-300 mg/día
• Posteriormente		
FRV-; moderna, aórtica	ACO INR: 2-3	AAS 100-300 mg/día
FRV+; mitral, múltiple	ACO INR 2,5-3,5	AAS 100-300 mg/día
• Prevencción secundaria	ACO INR: 2,5-3,5	+AAS 100 mg/día
Con fibrilación auricular	ACO INR: 2,5-3,5	AAS 300 mg/día
<b>2.2 Biológica</b>		
Prevencción primaria		
3 meses	ACO INR: 2-3	AAS 80-100 mg/día
Posteriormente	AAS 300 mg/día	ACO INR: 2-3*
Prevencción secundaria	ACO INR: 2-3	
<b>3. Estenosis mitral</b>		
Prevencción primaria y secundaria	ACO INR 2-3 ACO INR 2,5-3	+AAS 100 mg/día
<b>4. Prolapso mitral</b>		
Prevencción primaria		
• < 65 años + signos ETT gravedad y ritmo sinusal	AAS 100-300 mg/día	
• > 65 años + fibrilación auricular, insuficiencia mitral, insuficiencia cardíaca	ACO INR: 2-3	AAS 100-300 mg/día
Prevencción secundaria		
• < 65 años	AIT	AAS 100-300 mg/día
Ictus previo	ACO INR: 2-3	AAS 100-300 mg/día
• > 65 años		
Ictus previo, AIT recurrente	ACO INR: 2-3	AAS 100-300 mg/día

\*Si fibrilación auricular, embolia previa, trombo en arteria izquierda, dilatación de arteria izquierda, disfunción ventricular, trombofilia.



Tabla 4. (Continuación)

Diagnóstico	Elección	Segunda opción
<b>5. Cardiopatía isquémica</b>		
<b>Infarto agudo de miocardio</b>		
Alto riesgo de embolia: IAM extenso, anterior, trombo intraventricular, embolia previa: (< 4 semanas)	heparina i.v. (TTPA 1,5-2)	AAS 100-300 mg/día
+ ACO INR: 2-3 (3 meses)		
IAM con dilatación de ventrículo izquierdo, discinesia ventricular, FE < 30% o ICC	ACO INR: 2-3	
<b>Aneurisma ventricular</b>		
Prevención primaria y secundaria	ACO INR: 2-3	AAS 100-300 mg/día
<b>Acinesia segmentaria de VI</b>		
Prevención primaria	AAS 300 mg/día	
Prevención secundaria	ACO INR: 2-3	AAS 100-300 mg/día
<b>6. Miocardiopatía dilatada</b>		
Prevención primaria		
Sin factores de riesgo	AAS 300 mg/día	
isquemia cerebral descompensada, embolia previa, fibrilación auricular	ACO INR: 2-3	AAS 100-300 mg/día
Prevención secundaria	ACO INR: 2-3	
<b>7. Mixoma auricular</b>		
Prevención primaria y secundaria	ACO INR: 2-3	AAS 100-300 mg/día
<b>8. Foramen oval permeable/aneurisma del septo auricular</b>		
Prevención primaria	AAS 300 mg/día	
Prevención secundaria		
Foramen oval permeable aislado	ACO INR 2-3 (3 meses)	AAS 300 mg/día
+ AAS 300 mg posteriormente		
Foramen oval permeable + aneurisma del septo auricular	ACO INR: 2-3	AAS 300 mg/día
Ictus recurrente	Cierre percutáneo/ACO INR: 2-3	

ACO: anticoagulantes orales; FA: fibrilación auricular; IAM: infarto agudo de miocardio; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; heparina BPM: heparina de bajo peso molecular; FRV: factores de riesgo vascular (HTA, diabetes mellitus, ICC, cardiopatía isquémica, AIT e ictus); VI: ventrículo izquierdo; AI: aurícula izquierda

crónica o paroxística (nivel de evidencia I, grado de recomendación A), embolia sistémica previa (nivel de evidencia I, grado de recomendación A) o aurícula mayor de 50 mm en el ecocardiograma, aun en ritmo sinusal (nivel de evidencia III, grado de recomendación C) (60, 61) (Tabla 4).

### ***Prótesis valvular***

En las prótesis mecánicas está indicado el tratamiento anticoagulante oral durante los primeros tres meses tras el recambio con INR de 2,5-3,5 (nivel de evidencia I, grado de recomendación A), para posteriormente continuar con INR de 2-3 en aquellos pacientes con prótesis aórticas modernas (prótesis bivalva o Medtronic-Hall) y sin factores de riesgo asociados. Para otros modelos de prótesis aórticas (prótesis de disco o Starr-Edwards), con factores de riesgo asociados, prótesis en posición mitral o sustitución valvular múltiple, se recomienda continuar con un INR de 2,5-3,5 (nivel de evidencia I, grado de recomendación A). En las bioprótesis se recomienda anticoagulación oral durante los primeros tres meses tras la implantación con un INR de 2-3 y continuar luego con 80-100 mg/día de AAS en pacientes sin factores de riesgo asociados (nivel de evidencia I, grado de recomendación A). En pacientes con fibrilación auricular, disfunción ventricular izquierda, tromboembolia previa o estados de hipercoagulación, se aconseja mantener anticoagulación oral con INR de 2-3 en recambio valvular aórtico y de 2,5-3,5 si es en posición mitral (nivel de evidencia I, grado de recomendación A) (60, 61) (Tabla 4).

### ***Prolapso de válvula mitral***

Las recomendaciones de tratamiento se estratifican en función de la edad y de la asociación de otros factores de riesgo: en pacientes menores de 65 años y prolapso de válvula mitral en ritmo sinusal se recomiendan 100-300 mg/día de AAS, al igual que en los pacientes con signos ecocardiográficos de gravedad; en los mayores de 65 años está indicada la anticoagulación con INR de 2-3 si presentan también fibrilación auricular, insuficiencia mitral o insuficiencia cardíaca (nivel de evidencia I, grado de recomendación A) (60, 61) (Tabla 4).

### ***Cardiopatía isquémica***

En el caso del infarto de miocardio reciente, el riesgo de ictus se deriva fundamentalmente de la formación de trombos murales en el ventrículo izquierdo. Este



riesgo es mayor en los primeros tres meses, y luego baja la frecuencia, excepto si se desarrolla una dilatación del ventrículo izquierdo, con una fracción de eyección inferior al 30%. En los pacientes con un gran riesgo de presentar una embolia sistémica (infarto agudo de miocardio anterior y/o extenso, aneurisma ventricular izquierdo, presencia de trombo intraventricular y embolia previa) (niveles de evidencia I y II) se recomienda la administración de heparina intravenosa durante 7-10 días con determinación de tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) entre 1,5-2 y posteriormente continuar con anticoagulantes orales (INR: 2-3) durante 3 meses (nivel de evidencia I, grado de recomendación A). En caso de dilatación de ventrículo izquierdo, discinesia ventricular, fracción de eyección inferior al 30% o insuficiencia cardíaca, se recomienda la anticoagulación permanente (niveles de evidencia III, IV; grado de recomendación C). La administración de AAS, al menos 75 mg/día, se recomienda en todos los pacientes diagnosticados de enfermedad coronaria, ya que se ha demostrado que la administración de AAS en bajas dosis reduce la mortalidad total, cardiovascular, por infarto y reinfarto de miocardio y por ictus (62-64).

### ***Miocardiopatía dilatada***

Aproximadamente el 20% de los pacientes con miocardiopatía dilatada presentan trombos intracardiacos en los estudios ecocardiográficos. En pacientes sin otros factores de riesgo o ausencia de embolia previa se recomiendan 300 mg/día de AAS (nivel de evidencia II, grado de recomendación B). La utilización de anticoagulantes orales está justificada en los pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada, antecedentes de episodios embólicos o que estén en fibrilación auricular (nivel de evidencia I, grado de recomendación A) (65) (Tabla 4).

### ***Embolia paradójica: foramen oval permeable y aneurisma del septo auricular***

Si bien el papel o la implicación del foramen oval permeable como causa de ictus ha sido muy discutido, cada vez es más evidente su importancia, sobre todo en pacientes jóvenes. Un metaanálisis de estudios de casos y controles demuestra una asociación significativa entre foramen oval permeable y aneurisma del septo auricular con infarto cerebral en pacientes menores de 55 años (66). Más recientemente, un estudio multicéntrico de casos y controles ha demostrado que la presencia de aneurisma del septo auricular es un factor predictor independiente

de embolia (67). Aunque no existen estudios que evalúen la eficacia del tratamiento médico en prevención primaria, se recomienda la administración de 300 mg/día de AAS (niveles de evidencia III-V, grado de recomendación C) (Tabla 4).

### ***Estenosis carotídea asintomática***

Se recomienda una exploración neurológica, control de los factores de riesgo asociados y utilización de antiagregantes plaquetarios en los casos de alto riesgo y sólo en casos seleccionados debe considerarse la posibilidad de una endarterectomía. Los primeros estudios realizados no mostraron ventajas significativas con la realización de endarterectomía (68-70). En el ACAS (71) la endarterectomía en pacientes con estenosis superior al 60% redujo el riesgo absoluto de insuficiencia cardíaca o de isquemia retiniana en el 1% anual tras un seguimiento de 2,7 años, si bien la reducción del riesgo de un episodio cerebrovascular ipsolateral grave no fue estadísticamente significativa y no demostró ningún beneficio en mujeres, probablemente por la mayor morbilidad perioperatoria. Aunque el riesgo quirúrgico fue bajo (2,3%), el riesgo angiográfico es elevado (1,4%). Un metaanálisis de cinco estudios de endarterectomía en la estenosis carotídea asintomática concluyó que, aunque la intervención quirúrgica reduce la incidencia de ictus ipsolateral, el beneficio absoluto es escaso, ya que la prevalencia de ictus en el grupo de tratamiento médico es pequeña (72). Además, aproximadamente el 50% de los ictus en los pacientes con estenosis carotídea asintomática son de origen cardioembólico o lacunar (73).

Más recientemente se han publicado los datos del estudio ACST, que demuestra una reducción del riesgo absoluto de ictus del 5,4%, en 5 años, en pacientes con estenosis carotídea medida igual o superior al 70%, con un riesgo quirúrgico (muerte o ictus) a los 30 días del 3,1% (74). Con los datos del ACAS se consigue un mayor beneficio en pacientes con los requisitos previos, varones y con un grado de estenosis del 80%-99%. Aunque todavía no se han publicado análisis por subgrupos de pacientes en el estudio ACST, éste coincide con el ACAS en el menor beneficio en el grupo de mujeres (75). Por lo tanto, si se combinan los resultados de los estudios ACAS y ACST, la endarterectomía carotídea es eficaz en pacientes seleccionados con estenosis carotídea asintomática superior al 70%, por lo que se puede indicar bajo estas condiciones de criterios de selección, y en centros acreditados con riesgo quirúrgico igual o inferior al 3%.



El Stroke Council de la American Heart Association (AHA) elaboró en 1998 unos criterios de endarterectomía en los sujetos con estenosis carotídea asintomática según el riesgo quirúrgico (76), estableciendo indicación en pacientes con estenosis asintomática del 60%-99% cuando la morbimortalidad quirúrgica sea inferior al 3% y la esperanza de vida sea superior a 5 años. Muy recientemente la American Academy of Neurology ha publicado una revisión actualizada y basada en la evidencia de las indicaciones y beneficios de la endarterectomía carotídea en la que se estima razonable la consideración de ésta en pacientes con edades comprendidas entre 40 y 75 años con estenosis carotídea asintomática del 60%-99% si el paciente tiene una esperanza de vida superior a 5 años y en centros documentados con riesgo de ictus o muerte perioperatoria menor del 3% (77) (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).

Los datos disponibles sobre la eficacia de la angioplastia como alternativa a la cirugía convencional en pacientes con estenosis asintomática de carótida aún son insuficientes y precisan ser validados en estudios clínicos (78).

El tratamiento médico con antiagregantes plaquetarios es una opción para los pacientes con estenosis carotídea asintomática del 60%-99%.

## Otros factores de riesgo vascular

### *Hábitos tóxicos*

Un metaanálisis de 32 estudios ha puesto de manifiesto que el riesgo de ictus en personas de ambos sexos de cualquier edad es el 50% superior en fumadores que en no fumadores (79). El estudio Framingham demostró que el abandono del tabaco reduce este riesgo en 2-4 años (80). Numerosos estudios han demostrado que el consumo excesivo de alcohol se asocia a un mayor riesgo de ictus (3, 81-86). Se recomiendan medidas educativas en atención primaria para el cese del consumo de tabaco y el consumo excesivo de alcohol; no más de dos bebidas al día en varones y una en mujeres (niveles de evidencia III y IV, grado de recomendación C) (4-6).

### *Sedentarismo*

Recientemente se han publicado los resultados de un metaanálisis que establece que la práctica de actividad física moderada (caminar deprisa) o intensa (jog-

*ging*) se asocia a una reducción del riesgo de ictus isquémicos y hemorrágicos (87). Aunque no hay datos procedentes de ensayos clínicos, se recomienda realizar ejercicio físico moderado, de forma regular y de tipo aeróbico entre 30-60 minutos cinco veces a la semana.

### ***Hiperhomocisteinemia***

Es uno de los nuevos factores de riesgo relacionados con el desarrollo de aterosclerosis, enfermedad vascular e ictus (88). Algunos estudios sugieren que la utilización de dietas ricas en, o suplementos de vitamina B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> y ácido fólico, que disminuyen los valores séricos de homocisteína, reducen el riesgo de cardiopatía isquémica e ictus. El estudio de cohorte NHEFS, en pacientes sin historia de enfermedad vascular, muestra una significativa reducción del riesgo relativo de ictus, del 21%, y de episodios cardiovasculares, del 14%, en los individuos con ingesta en la dieta de 405 µg/día de folato en comparación con aquellos en que la ingesta era de 99 µg/día, lo cual parece indicar que una dieta que aporte 300 µg/día de folatos reduce el riesgo vascular con un nivel de evidencia intermedio (89). Sin embargo, el estudio VISP no ha encontrado ningún beneficio, posiblemente debido a la fortificación de los alimentos en Estados Unidos, aunque sí confirma la relación entre ictus y concentración de homocisteína (90). Estudios en marcha, como VITATOPS y Bergen Vitamin Study, con suplementos de vitaminas B y ácido fólico, podrán aclarar la eficacia de éstos en la reducción de ictus, aunque ya podría ser razonable utilizar dietas o suplementos para asegurar esta ingesta de folatos diarios en los pacientes con hiperhomocisteinemia.

### ***Tratamiento hormonal sustitutivo***

Aunque inicialmente algunos estudios epidemiológicos señalaron un posible beneficio con el tratamiento hormonal sustitutivo (THS) en la prevención de episodios vasculares, los ensayos clínicos de prevención primaria realizados en mujeres sanas (WHI) (91, 92) y en mujeres con antecedentes de cardiopatía isquémica (HERS) (93) no han conseguido demostrar ninguna eficacia en la prevención del ictus, e incluso se señala un incremento del riesgo de ictus isquémico (91-94). Recientes metaanálisis (95, 96) confirman el incremento del riesgo de ictus isquémico en las mujeres en THS, por lo que, con los conocimientos actuales, no se debe recomendar este tratamiento en la prevención primaria del ictus (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).



## Recomendaciones

- ❑ Se recomienda vigilar la presión arterial en adultos, como mínimo a partir de los 40 años y al menos cada dos años. Deben instaurarse medidas de modificación de hábitos si la PAS = 120-139 mmHg o la PAD = 80-89 mmHg. Puede añadirse tratamiento farmacológico si la PA > 140/90 mmHg, excepto en los pacientes con diabetes mellitus o nefropatía, en los que el objetivo es alcanzar 130/80 mmHg (nivel de evidencia I, grado de recomendación A). Se recomienda la utilización de diuréticos tiazídicos, IECA o ARA II (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).
- ❑ Actualmente no hay pruebas de que el control de la hiperglucemia en la diabetes mellitus disminuya la incidencia de ictus.
- ❑ Respecto al uso de hipolipemiantes, el tratamiento con estatinas de pacientes con isquemia miocárdica, enfermedad arterial periférica, HTA de alto riesgo o diabetes mellitus, independientemente de los valores de LDL, reduce de manera significativa el riesgo de ictus. La dislipidemia debe tratarse con estatinas en pacientes con otros factores de riesgo vascular según su nivel de riesgo (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).
- ❑ No hay base para recomendar de forma sistemática antiagregantes plaquetarios en la prevención primaria del ictus (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).
- ❑ Acción sobre las cardiopatías embolígenas:
  - Fibrilación auricular: tratamiento anticoagulante (INR: 2-3) excepto en los menores de 60-65 años y sin factores de riesgo en los que se recomienda 100-300 mg/día de AAS o no instaurar ningún tratamiento. Igualmente, en aquellos pacientes en los que esté contraindicada la anticoagulación se recomienda antiagregación con 300 mg/día de AAS (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).
  - Valvulopatía mitral reumática: anticoagulación oral (INR: 2-3) con una o dos de las siguientes circunstancias: fibrilación auricular crónica o paroxística (nivel de evidencia I, grado de recomendación A); embolia sistémica previa (nivel de evidencia I, grado de recomendación A), o aurícula superior a 50-55 mm aun en ritmo sinusal (nivel de evidencia III, grado de recomendación C).

- **Prótesis valvulares:** en las mecánicas está indicado el tratamiento anticoagulante oral inicialmente con INR de 2,5-3,5, y posteriormente ajustar el grado de anticoagulación en función de la localización y el modelo de la válvula, así como de la presencia de factores de riesgo. En las bioprótesis se recomienda la anticoagulación oral durante los primeros 3 meses tras la implantación con INR de 2-3 y continuar luego con 80-100 mg/día de AAS en pacientes sin factores de riesgo asociados (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).
- **Prolapso de la válvula mitral:** en pacientes menores de 65 años y en ritmo sinusal o con signos ecocardiográficos de gravedad se recomiendan 300 mg/día AAS; en los mayores de 65 años está indicada la anticoagulación con INR de 2-3 si se asocia fibrilación auricular, insuficiencia mitral o insuficiencia cardíaca.
- **Cardiopatía isquémica e infarto agudo de miocardio:** en los pacientes con alto riesgo de presentar una embolia sistémica (infarto agudo de miocardio anterior y extenso, aneurisma ventricular izquierdo, presencia de trombo intraventricular y embolia previa), administrar heparina por vía intravenosa en dosis terapéuticas durante 7-10 días (TPPA: 1,5-2) y continuar con anticoagulantes orales (INR: 2-3) durante 3 meses (nivel de evidencia I, grado de recomendación A). En caso de dilatación del ventrículo izquierdo, discinesia ventricular, fracción de eyección superior al 30% o insuficiencia cardíaca, se recomienda la anticoagulación a largo plazo (niveles de evidencia III y IV, grado de recomendación C).
- **Miocardiópatía dilatada:** en pacientes sin otros factores de riesgo o ausencia de embolia previa se recomiendan 300 mg/día de AAS (nivel de evidencia II, grado de recomendación B). La utilización de anticoagulantes orales está justificada en los pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada, antecedentes de episodios embólicos o que se encuentren en fibrilación auricular (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).
- **Foramen oval permeable o aneurisma del septo auricular:** se recomienda iniciar tratamiento con 300 mg/día de AAS (niveles de evidencia III-V, grado de recomendación C).
- **Estenosis carotídea asintomática del 60%-99%:** se recomienda evaluación neurológica, control de los factores de riesgo asociados y, en casos bien



seleccionados, debe considerarse la posibilidad de endarterectomía, que se podría indicar en pacientes menores de 80 años y con expectativa de vida superior a cinco años, con estenosis del 60%-99%, en centros con experiencia acreditados como de bajo riesgo quirúrgico (< 3%) (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).

- Modificación de hábitos: se recomienda cesar el consumo de tabaco y el consumo excesivo de alcohol, que no debe exceder el equivalente de dos copas de vino al día (niveles de evidencia III y IV, grado de recomendación C).
- En pacientes con hiperhomocisteinemia podría obtenerse beneficio con suplementos de ácido fólico (300 mg/día) (niveles de evidencia III y IV, grado de recomendación C).

## Prevención secundaria

El mecanismo patogénico y la presentación clínica de cada tipo de isquemia cerebral condicionan diferentes opciones preventivas, por lo que se van a analizar de forma independiente. En general, además de actuar sobre los factores de riesgo modificables, en el ataque isquémico transitorio (AIT), la isquemia cerebral de origen aterotrombótico y la enfermedad oclusiva de pequeños vasos están indicados los antiagregantes plaquetarios, y en los de origen cardioembólico los anticoagulantes orales, cuyas indicaciones en la prevención primaria y secundaria se recogen en la Tabla 4 (97). Además, las intervenciones quirúrgicas carotídeas están indicadas en las estenosis importantes y la angioplastia carotídea en los casos en que la intervención no sea posible y en otras indicaciones que se detallarán en el apartado correspondiente.

### Acción sobre factores de riesgo modificables

#### *Hipertensión arterial y nivel de presión arterial*

La reducción brusca de las cifras de PA en la fase aguda de la isquemia cerebral puede ser transitoria, pero después el riesgo de recurrencia de ictus es inversamente proporcional al valor de la PA, al menos a partir de 130/60 mmHg (98, 99). Son pocos los estudios que han demostrado beneficio significativo con el tratamiento con fármacos antihipertensivos tras el ictus (100). Los datos del estudio HOPE (con 10 mg/día de ramipril) en pacientes hipertensos o normotensos con

alto riesgo vascular apuntan también al beneficio en pacientes con ictus en la prevención secundaria con una reducción no significativa del riesgo relativo de recurrencias del 17% (15). El estudio PROGRESS (101) ha demostrado la eficacia del tratamiento combinado con perindopril (4 mg/día) más indapamida (2,5 mg/día) en la prevención secundaria del ictus, con una reducción del riesgo del 43% en pacientes hipertensos y normotensos, sin que hubiera eficacia al considerar el tratamiento sólo con perindopril. El estudio MOSES ha demostrado la superioridad del tratamiento con eposartán en comparación con nitrendipino en la prevención secundaria del ictus en pacientes hipertensos (102). El metaanálisis de los estudios realizados con fármacos hipotensores para disminuir las recurrencias de ictus señala que la magnitud de la reducción de la PA es probablemente el factor más importante en estos pacientes (100). Con respecto a la elección del fármaco hipotensor, la combinación de diurético e IECA o el tratamiento con ARA II han demostrado una mayor eficacia en la reducción de ictus, cardiopatía isquémica y episodios vasculares, por lo que se debe considerar la primera posibilidad terapéutica en estos pacientes.

Por otra parte, se han señalado beneficios adicionales con el tratamiento hipotensor en pacientes con ictus previo. Es conocida la relación de cifras elevadas de PA con lesiones vasculares silentes o de sustancia blanca, y como factor de riesgo de deterioro cognitivo y demencia (18). Los estudios Syst-Eur (103) y HOPE (15) en prevención primaria y el estudio PROGRESS (104) en prevención secundaria han puesto de manifiesto beneficios significativos en la prevención del deterioro cognitivo y la demencia, lo que abre una nueva vía estratégica en pacientes con o sin ictus, aspecto actualmente poco valorado. El estudio PROGRESS ha demostrado además que la combinación de perindopril e indapamida reduce de manera significativa el riesgo de incapacidad o dependencia a largo plazo (105).

En cambio, aunque no hay pruebas claras de que exista una curva J en la reducción de la PA y la isquemia cerebral, salvo en la fase aguda, un metaanálisis ha mostrado que en los pacientes con estenosis de carótida bilateral igual o superior al 70% puede no estar indicada una reducción drástica hasta que sean intervenidos (106).

En conclusión y basándonos en los datos de los estudios HOPE (15), PROGRESS (101), MOSES (102) y el metaanálisis de Rhasid et al. (100), se recomienda la reducción paulatina de la PA en los pacientes con ictus (hipertensos o normotensos), preferiblemente utilizando la combinación de perindopril 4 mg e



indapamida 2,5 mg (nivel de evidencia I, grado de recomendación A) o ARA II (preferiblemente eposartán) según la tolerancia del paciente y las enfermedades asociadas, situando el objetivo terapéutico de la PA en valores inferiores a 130/80 mmHg, y siendo el óptimo inferior a 120/80 mmHg, según las recientes guías de tratamiento de la HTA (107-109) (Tabla 5).

Tabla 5. Recomendaciones actuales de manejo de la presión arterial en prevención secundaria de ictus.

Guías	Valor de PA al iniciar fármacos	Fármacos Prevención secundaria	Objetivo terapéutico
ESH/ESC	> 120/80 mmHg	Perindopril ± Indapamida	<120/80 mmHg
JNC	140/90 mmHg (130/80 en diabetes mellitus)	Perindopril + Indapamida	<140/90 mmHg
EUSI	Cualquier valor	Diurético ± IECA	–
WHO-ISH	Alto riesgo normotensos	Diurético/IECA	–
Third Joint Task Force	Cualquier valor	IECA + Diurético	<130/80 mmHg
BHS	Cualquier valor	IECA/diurético	130/80 mmHg
GECCV-SEN	Cualquier valor	Perindopril+ Indapamida ARA II	<130/80 mmHg

PA: presión arterial; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina II.

## Dislipidemia

En función de los estudios anteriormente mencionados, CARE, 4S y LIPID (29), y los más recientes MIRACL (110), HPS (30), PROSPER (31), ASCOT-LLA (32) y CARDS (33), que encuentran un beneficio significativo en la reducción de todo tipo de episodios vasculares en pacientes con síndrome coronario agudo, alto riesgo vascular, ancianos, hipertensos y con diabetes mellitus tipo 2, y el estudio PROVE-IT en el que el tratamiento más intenso (LDL final 62-96 mg/dl) fue más beneficioso (111), el NCEP-ATP III ha adaptado recientemente las recomendaciones de tratamiento de la dislipidemia (35).

Las estatinas se consideran indicadas en la prevención secundaria del AIT y del ictus isquémico en pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica, o equivalentes de riesgo coronario como arteriopatía periférica, aneurisma de aorta abdominal, estenosis carotídea sintomática (AIT/ictus) o estenosis de carótida superior al 50%, diabetes mellitus o múltiples factores de riesgo con riesgo coronario a 10 años superior al 20%, si el LDL  $\geq$  100 mg/dl (opcional  $<$  100 mg/dl, es decir, normolipémicos) con el objetivo terapéutico de LDL  $<$  100 mg/dl (en pacientes con riesgo muy alto  $<$  70 mg/dl) (nivel de evidencia I, grado de recomendación A). Por lo tanto, la gran mayoría de los pacientes con AIT e ictus isquémicos cumplen estos criterios de tratamiento (112, 113). En los pacientes con ictus y riesgo coronario a 10 años del 10%-20%, se recomienda iniciar terapia con estatinas con valores de LDL  $\geq$  130 mg/dl (opcional 100-129 mg/dl), con el objetivo terapéutico de LDL  $<$  130 mg/dl (opcional  $<$  100 mg/dl) (Tabla 6).

**Tabla 6. Indicaciones de estatinas en prevención secundaria del ictus según los valores de LDL**

Tipo de ictus	Nivel de inicio de estatina (mg/dl)	Objetivo terapéutico (mg/dl)
Infarto cerebral aterotrombótico	LDL $\geq$ 100	LDL $<$ 100
Infarto cerebral asociado a cardiopatía isquémica, EAP, diabetes mellitus o riesgo coronario $>$ 20%	Opcional LDL $<$ 100	Opcional $<$ 70
Infarto cerebral asociado a riesgo coronario (10-20%)	LDL $\geq$ 130	LDL $<$ 130
	Opcional 100-129	Opcional $<$ 100

Estas recomendaciones están basadas en los estudios realizados en pacientes con alto riesgo vascular, principalmente con cardiopatía isquémica. Actualmente está en marcha un ensayo clínico con atorvastatina en la prevención secundaria de ictus (SPARCL) que podría aclarar mejor estas indicaciones (114).

### ***Tratamiento hormonal sustitutivo y anticonceptivos***

El considerable interés sobre el efecto protector del THS en las mujeres posmenopáusicas se ha ensombrecido con la publicación de los resultados del estudio WEST, que no sólo no demostró beneficios del THS en el objetivo primario (ictus



o muerte), sino que encontró un incremento del riesgo de muerte relacionada con ictus. Posteriores metaanálisis confirman el aumento del riesgo de ictus con el THS en mujeres con ictus previo (95, 96). Con respecto al tratamiento con anticonceptivos orales, un metaanálisis actualizado señala un aumento del riesgo de ictus (115). Por todo ello se recomienda no utilizar el THS en la prevención secundaria del ictus y desaconsejar los anticonceptivos orales en mujeres con antecedentes de AIT o ictus (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).

## Recomendaciones

- ❑ Iniciar tratamiento hipotensor en los pacientes con ictus (una vez pasada la fase aguda), tanto en los hipertensos como en los normotensos, con el objetivo terapéutico de PA < 130/80 mmHg, preferiblemente mediante tratamiento con IECA combinado con un diurético o ARA II (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).
- ❑ La mayoría de los pacientes con AIT o ictus se beneficiarían del tratamiento con estatinas, incluidos los normolipémicos, con el objetivo terapéutico de, como mínimo, unos valores de LDL < 100 mg/dl (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).

## Isquemia cerebral asociada a arteriosclerosis de grandes vasos y enfermedad de pequeños vasos

Además de la modificación de los factores de riesgo, se recomienda el uso de antiagregantes plaquetarios y, ocasionalmente, endarterectomía.

## Antiagregantes

### *Ácido acetilsalicílico*

El AAS es un inhibidor de la ciclooxigenasa, que consigue una reducción del riesgo absoluto de ictus, infarto de miocardio o muerte de causa vascular respecto al placebo de aproximadamente el 25%. En pacientes con antecedentes de ictus previo, la reducción del riesgo de ictus no mortal es del 23% y de muerte vascular del 14% (116-118). No existen datos definitivos sobre posibles diferencias de efectividad de dosis tan bajas como 30 mg/día o tan altas como 1.300 mg/día

(119-122). Actualmente se recomienda la utilización de 100-300 mg/día (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).

### ***Ticlopidina***

Es una tienopiridina que actúa bloqueando los receptores de trifosfato de adenosina (ADP). Los estudios iniciales demostraron una reducción del riesgo relativo de ictus del 21% respecto a AAS (123) y del 23,3% frente a placebo (124). La posible aparición de neutropenia como efecto adverso obliga a realizar determinaciones hematológicas frecuentes durante el primer año. Se indicaba como primera elección (nivel de evidencia I; grado de recomendación A) o bien como alternativa en pacientes con intolerancia a AAS, recidiva a pesar del tratamiento con AAS o en pacientes de alto riesgo. Sin embargo, actualmente, desde que se dispone del clopidogrel, sólo se usa en pacientes que ya la estaban tomando y no en los *de novo*.

### ***Clopidogrel***

Es una nueva tienopiridina con la ventaja de una mayor rapidez de acción. El estudio CAPRIE (125) demuestra para clopidogrel (75 mg/día) una reducción del riesgo relativo combinado de ictus, infarto de miocardio y muerte vascular del 8,7% frente al AAS, y produce menos hemorragias digestivas con idéntico riesgo de neutropenia. Además, en el subgrupo de pacientes con historia previa de episodios vasculares (ictus o infarto de miocardio), el beneficio absoluto del clopidogrel frente al AAS es mayor (126). Por lo tanto, se indica como antiagregante de primera elección, sobre todo en pacientes con alto riesgo vascular, o en casos de intolerancia al AAS (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).

### ***Triflusal***

Es un AAS trifluorado que actúa inhibiendo la ciclooxigenasa plaquetaria, con mínimos efectos sobre la ciclooxigenasa vascular, e inhibe la fosfodiesterasa del monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), incrementando los valores intraplaquetarios de AMPc. Su administración en dosis de 300 mg cada 12 horas ha demostrado una eficacia similar al AAS (127, 128), con un menor número de complicaciones hemorrágicas a largo plazo (nivel de evidencia I, grado de reco-



mendación A), que en el caso del AAS aumentan de forma exponencial con los años. Por todo ello también podría considerarse como antiagregante de primera elección o alternativa al AAS.

### ***Antagonistas orales del receptor GP IIb/IIIa***

No existen estudios en prevención secundaria del ictus con antagonistas orales del receptor GP IIb/IIIa (sibrafibano, xemilobafibano y orbofibano). Por ahora no han demostrado ningún beneficio frente al AAS en los síndromes coronarios.

### **Asociación de antiagregantes**

La combinación de AAS y dipiridamol no había demostrado ventaja adicional frente al empleo de AAS en los diversos análisis realizados (129, 130). Aunque el estudio ESPS2 (131) encontró un beneficio estadísticamente significativo con la asociación de ambos fármacos (400 mg de dipiridamol + 50 mg de AAS), sus errores metodológicos hacen dudoso este resultado. Para tener una opinión definitiva debe esperarse a los resultados de los estudios ESPIRIT y PROFESS, actualmente en desarrollo.

### ***Tratamiento combinado de tienopiridinas y AAS***

La combinación de ticlopidina y AAS ha demostrado ser eficaz en pacientes con endoprótesis vascular coronaria frente a AAS, warfarina o heparina (132-135). Sin embargo, no existen estudios en prevención secundaria de la isquemia cerebral, por lo que no es posible establecer una recomendación al respecto.

La combinación clopidogrel más AAS frente a ticlopidina más AAS tras la implantación de una endoprótesis vascular coronaria presenta un mejor perfil de seguridad y tolerabilidad, con una eficacia similar (136). En pacientes con síndromes coronarios agudos (infarto de miocardio no Q y angina inestable), el estudio CURE ha demostrado que la combinación de AAS y clopidogrel, frente a AAS y placebo, se asocia a una reducción significativa, del 20%, del riesgo relativo de muerte cardiovascular, infarto de miocardio e ictus, en 3-12 meses de tratamiento, aunque con un exceso de riesgo absoluto hemorrágico del 1% (137). Sin embargo, el recientemente publicado estudio MATCH (138) (clopidogrel y AAS frente a clopidogrel y placebo), realizado en pacientes con antecedentes de ictus

o AIT, no ha mostrado beneficio y sí un incremento significativo del riesgo de hemorragia. Los estudios SPS3, CHARISMA, ACTIVE, ATARI, ARCH y FASTER, darán información sobre si esta combinación es eficaz, en diferentes situaciones, en la prevención secundaria del ictus isquémico (139).

## Anticoagulantes

El estudio SPIRIT (140), en pacientes con infarto cerebral no cardioembólico se interrumpió de forma prematura a causa del exceso de hemorragias cerebrales en los pacientes en tratamiento anticoagulante, probablemente debido a que mantuvieron unas concentraciones de anticoagulación elevadas (INR: 3,0-4,5). Actualmente se está llevando a cabo el estudio ESPIRIT en Europa y Australia, con INR inferior a 3,5, y que también evalúa la asociación de AAS y dipiridamol (141). El estudio WARSS en pacientes con infarto cerebral de origen aterotrombótico no ha encontrado diferencias significativas entre AAS y warfarina (INR 1,4-2,8) (142), lo que no aconseja el uso de anticoagulantes orales en este tipo de pacientes. Sin embargo, en pacientes seleccionados con contraindicación o intolerancia a AAS u otros antiagregantes, se puede considerar la anticoagulación oral, con INR bien controlado, como una alternativa adecuada. Existen factores que permiten predecir el riesgo de hemorragias, como son la enfermedad vascular cerebral de pequeño vaso y la leucoaraiosis. Siguiendo estos datos, no se recomienda actualmente la anticoagulación oral en la prevención secundaria de los pacientes con infarto cerebral de origen no cardioembólico (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).

Por otra parte, en la estenosis de arterias intracraneales, inicialmente un estudio retrospectivo (143) sugería una mayor eficacia de la warfarina frente al AAS en la prevención de episodios vasculares en pacientes con estenosis de arterias intracraneales sintomática (8,4% frente a 18,1%) y de infarto cerebral (3,6% frente a 10,4%), así como una relación riesgo-beneficio favorable. Sin embargo, en el estudio WASID el tratamiento con warfarina no encontró ningún beneficio y sí un incremento significativo del riesgo hemorrágico (144).

## Endarterectomía carotídea

En la estenosis carotídea sintomática superior al 70%, la endarterectomía ha demostrado conseguir un mayor beneficio que el tratamiento médico (145, 146).



En el estudio NASCET, éste fue del 17% a los dos años y en el ECST, del 14% a los tres años. No se ha demostrado mejora en las estenosis moderadas (30%-69%) (147), ni en las leves (< 30%). Posteriores análisis han demostrado que los pacientes con estenosis del 50%-69% con alto riesgo vascular obtienen un beneficio evidente con la endarterectomía (148). Por otra parte, datos recientes procedentes de un metaanálisis que incluye los datos de los estudios ECST y NASCET señalan que el beneficio de la endarterectomía es mayor en los varones, en los pacientes de 75 años o más, y si se realiza en las primeras dos semanas tras el ictus o AIT, perdiendo eficacia posteriormente (149).

Actualmente la endarterectomía carotídea se considera indicada en los pacientes menores de 80 años con estenosis carotídea del 70%-99% sintomática (AIT o ictus en los seis meses anteriores), con una expectativa de vida de más de cinco años y una tasa de morbilidad quirúrgica inferior al 6% (76, 77) (nivel de evidencia I, grado de recomendación A). En los pacientes con estenosis carotídea del 50%-69% sintomática se podría considerar la realización de endarterectomía carotídea, pero teniendo en cuenta variables clínicas y angiográficas que pueden condicionar la relación riesgo-beneficio: el sexo femenino, en el que no se ha demostrado un claro beneficio en los estudios clínicos; la manifestación inicial como AIT o infarto cerebral hemisférico obtiene mejores resultados que los episodios isquémicos retinianos; la presencia de una oclusión carotídea contralateral se asocia a un mayor riesgo perioperatorio aunque mantiene el beneficio (76, 77) (niveles de evidencia III-V, grado de recomendación C). Por otra parte, en los pacientes con estenosis importante y un AIT o infarto cerebral leve y clínicamente reversible se recomienda practicar la endarterectomía preferiblemente en las dos semanas posteriores al episodio isquémico (76, 77) (nivel de evidencia III, grado de recomendación C).

## Angioplastia transluminal percutánea

Se puede considerar una alternativa de tratamiento en la enfermedad estenosante arteriosclerótica (150) (niveles de evidencia III y IV, grado de recomendación C), y también ha conseguido buenos resultados en la displasia fibrosa, las lesiones por radioterapia o la reestenosis postendarterectomía. El estudio CAVATAS (151) ha demostrado resultados similares a los de la endarterectomía, tanto en eficacia como en seguridad, y continúa en desarrollo para obtener resultados más consistentes (152). En el estudio SAPPHERE (angioplastia con endoprótesis

vascular y protección distal frente a endarterectomía) se ha demostrado un beneficio significativo en el objetivo primario combinado (infarto de miocardio, ictus o muerte) tanto a los 30 días como al año a favor del grupo de angioplastia con endoprótesis (153). Por otra parte, en el registro español de angioplastias y endoprótesis vasculares (REACT) (154), con 728 procedimientos, se obtiene una morbilidad a los 30 días (muerte o ictus total) del 3,4%, inferior a la comunicada en el estudio SAPPHIRE.

A la espera de resultados de los ensayos en curso: EVA 3S (155), CREST (156), SPACE (157), ICSS o CAVATAS-2 (152), entre otros, es de extrema importancia que la indicación del tratamiento sea estricta, en centros acreditados, con un riesgo del procedimiento adecuado (78). En el momento actual puede considerarse una indicación recomendable en todos aquellos casos en los que se crea necesaria una intervención y no pueda realizarse la endarterectomía carotídea: pacientes de alto riesgo quirúrgico, rechazo de intervención quirúrgica o elección del paciente, reestenosis postendarterectomía y, además, en la displasia fibrosa, las lesiones por radioterapia o cervicales altas (nivel de evidencia III, grado de recomendación C), en ensayos clínicos y también en las estenosis topográficamente no abordables por cirugía (arterias intracraneales, arterias vertebrales y arteria basilar).

## Recomendaciones

- ❑ Se recomienda la antiagregación oral en la prevención secundaria de la isquemia cerebral con 100-300 mg/día de AAS, 75 mg/día de clopidogrel o 300 mg de triflusal cada 12 horas como primera elección o alternativa según el riesgo vascular, efectos adversos o recurrencias. En los países en los que se encuentra disponible, se podría indicar la combinación de AAS (25 mg) y dipiridamol (200 mg) dos veces al día (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).
- ❑ No se recomienda la anticoagulación oral en la prevención secundaria de los pacientes con infarto cerebral de origen aterotrombótico, ya que no aporta ventajas sobre el tratamiento antiagregante con AAS y aumenta el riesgo hemorrágico. Únicamente se utilizará como alternativa en pacientes con intolerancia o contraindicación a los antiplaquetarios, fracaso terapéutico de éstos o coexistencia con cardiopatía embólica (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).



- ❑ Se recomienda la endarterectomía carotídea en los pacientes menores de 80 años con estenosis carotídea ipsolateral del 70%-99% que hayan presentado AIT, amaurosis fugaz o infarto cerebral con secuelas menores en los seis meses anteriores y se debería mantener una tasa de morbimortalidad quirúrgica inferior al 6%. En los pacientes con estenosis importante y un AIT o infarto cerebral leve y clínicamente reversible se aconseja realizar la endarterectomía preferiblemente en las dos semanas posteriores al episodio isquémico (nivel de evidencia III, grado de recomendación C). Puede indicarse en pacientes con estenosis del 50%-69%, varones con factores de riesgo y con síntomas hemisféricos recientes. Los casos de estenosis inferiores no deben someterse a este tratamiento (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).
- ❑ La angioplastia transluminal percutánea puede realizarse en los casos de estenosis carotídea superior al 70% con alto riesgo para ser sometidos a endarterectomía, dificultades técnicas, reestenosis tras endarterectomía o estenosis posradioterapia (nivel de evidencia I, grado de recomendación A). Constituye una posibilidad en la displasia fibrosa, las estenosis marcadas carotídeas altas, de arterias intracraneales y vertebrales y en casos con oclusión de la arteria carótida contralateral (nivel de evidencia III, grado de recomendación C).

## **Isquemia cerebral de etiología cardioembólica**

Los anticoagulantes orales han adquirido una gran importancia en la isquemia de esta etiología, tanto en la prevención primaria como en la secundaria. En la Tabla 4 se reflejan las indicaciones y niveles recomendados de anticoagulación determinados mediante el INR para cada una de las etiologías cardioembólicas consideradas.

### **Fibrilación auricular no valvular**

Como prevención secundaria y basándose en estudios como el EAFT (156) en el que se demuestra una reducción de la tasa de recurrencia de infarto cerebral del 66% en el grupo tratado con anticoagulación oral frente al 15% del grupo AAS, se recomienda la anticoagulación oral (INR: 2-3) en los pacientes con fibrilación auricular que hayan presentado isquemia cerebral (nivel de evidencia I, grado de recomendación A) (48, 56) (Tabla 4).

## **Cardiopatía reumática**

En pacientes en los que no se haya iniciado el tratamiento anticoagulante como prevención primaria, se recomienda anticoagulación oral con INR de 2-3. Si se producen recurrencias a pesar de seguir una adecuada anticoagulación oral se aconseja mantener el INR en el límite alto (2,5-3), o bien añadir 100 mg/día de AAS (nivel de evidencia III y IV, grado de recomendación C). Si a pesar de ello se repiten los episodios embólicos, está indicado el tratamiento quirúrgico: comisurotomía o recambio valvular (60, 61) (Tabla 4).

## **Prótesis valvulares**

En las prótesis valvulares mecánicas con embolias recurrentes está indicada la anticoagulación con INR de 2,5-3,5, o la asociación de 80-100 mg/día de AAS (nivel de evidencia II, grado de recomendación B). En el caso de bioprótesis, está indicada la anticoagulación oral permanente (en válvulas en posición aórtica INR: 2-3; en posición mitral INR: 2,5-3,5) para prevenir recidivas (nivel de evidencia IV, grado de recomendación C) (60, 61) (Tabla 4).

## **Cardiopatía isquémica**

En los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio que presenten isquemia cerebral debe considerarse la anticoagulación oral permanente si existe dilatación y disfunción del ventrículo izquierdo (63, 64) (nivel de evidencia II, grado de recomendación B).

## **Prolapso de la válvula mitral**

Tras un episodio de infarto cerebral se recomienda anticoagulación oral (INR: 2-3), aunque en los pacientes con AIT sin otros factores de riesgo pueden prescribirse 100-300 mg/día de AAS a largo plazo. Se debe administrar anticoagulantes orales cuando exista recidiva a pesar del tratamiento con AAS, embolia sistémica previa, fibrilación auricular crónica o paroxística asociada o dilatación de la aurícula izquierda (60, 61) (niveles de evidencia III y IV, grado de recomendación C).



## Foramen oval permeable

Hasta hoy no se han llevado a cabo estudios aleatorizados específicamente diseñados para evaluar las distintas posibilidades terapéuticas utilizadas en la prevención secundaria del ictus asociado a foramen oval permeable con o sin aneurisma del septo auricular: AAS, anticoagulantes orales o cierre endovascular.

El papel del foramen oval permeable como causa de ictus criptogénico recurrente continúa siendo objeto de debate, con estudios que señalan que no existe un mayor riesgo de recurrencias en los pacientes en tratamiento médico (AAS o warfarina) (159, 160) y otros que demuestran que la presencia de un foramen oval permeable, aislado o asociado a aneurisma del septo auricular, es un factor predictor independiente de embolia en pacientes con ictus reciente (161). Con respecto al tratamiento médico, se han comunicado resultados contradictorios de diferentes estudios que comparan AAS y warfarina. Un estudio de casos y controles multicéntrico de un año de seguimiento obtuvo una tasa de recurrencias significativamente menor con anticoagulación oral frente a AAS (5% frente a 13%;  $p < 0,02$ ) (162). Por el contrario, ni el estudio Lausanne con seguimiento de una cohorte de pacientes durante 36 meses con asignación no aleatorizada de tratamientos, ni el subestudio PICSS del estudio clínico WARSS (AAS frente a warfarina, aleatorizado y doble ciego) encuentran diferencias significativas en la reducción de recurrencias, pero sí observan un discreto aumento de las complicaciones hemorrágicas leves con warfarina (160, 163). Por último, el cierre percutáneo es una posibilidad todavía controvertida (164-166), pero que ha demostrado ser segura y al menos tan eficaz como el tratamiento médico en la reducción de recurrencias (167), por lo que se considera una indicación de tratamiento en los pacientes con embolias recurrentes asociadas a foramen oval permeable (168). En la decisión terapéutica es necesario tener en cuenta que los pacientes con foramen oval permeable asociado a aneurisma del septo auricular presentan un mayor riesgo de recurrencias (159) que pueden deberse a la formación de trombos *in situ*. En conclusión, y a falta de estudios aleatorizados diseñados específicamente, se recomienda, por consenso de expertos, el tratamiento anticoagulante durante los primeros tres meses tras el ictus en los casos en los que se demuestre o haya una sospecha fundada de trombosis venosa profunda, y posteriormente continuar con AAS en los casos de foramen oval permeable aislado. Si coexiste un aneurisma del septo auricular, dado el mayor riesgo de recurrencia que presenta, se puede contemplar el tratamiento anticoagulante prolonga-

do, y en caso de ictus recurrente podría realizarse el cierre percutáneo (niveles de evidencia III y IV, grado de recomendación C).

## Recomendaciones

---

- ❑ Fibrilación auricular: se recomienda la anticoagulación oral (INR: 2-3) en los pacientes que hayan presentado isquemia cerebral (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).
- ❑ Valvulopatía reumática y embolias recurrentes: se aconseja mantener el INR en el límite superior (2,5-3), o bien asociar 100 mg/día de AAS (niveles de evidencia III-V, grado de recomendación C).
- ❑ Prótesis valvulares: en las mecánicas con episodios embólicos está indicada la anticoagulación con un INR en el límite superior (3,5-4) o la asociación de 80-100 mg/día de AAS (nivel de evidencia III y IV, grado de recomendación C). En las bioprótesis está indicada la anticoagulación oral permanente para evitar recidivas (nivel de evidencia IV, grado de recomendación C).
- ❑ Cardiopatía isquémica: en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio e isquemia cerebral debe considerarse la anticoagulación oral permanente si existe dilatación y disfunción de ventrículo izquierdo (nivel de evidencia II, grado de recomendación B).
- ❑ Prolapso mitral: en pacientes con AIT previo se recomienda la antiagregación con 100 mg/día de AAS. Si hay recurrencias, embolia sistémica previa, fibrilación auricular o dilatación de aurícula izquierda se debe iniciar anticoagulación oral con un INR de 2-3 (niveles de evidencia II y IV, grado de recomendación C).
- ❑ Foramen oval permeable: tratamiento anticoagulante durante los primeros tres meses tras el ictus en los casos en los que exista una trombosis venosa profunda y posteriormente continuar con AAS en los casos de foramen oval permeable aislado. Si coexiste un aneurisma del septo auricular se puede contemplar el tratamiento prolongado con anticoagulantes orales. En los pacientes con ictus recurrente se debería considerar el cierre percutáneo del foramen oval permeable (niveles de evidencia III-V, grado de recomendación C).



## Infarto de causa no habitual

---

Se van a considerar aquí únicamente las principales etiologías en el infarto de causa no habitual, como la disección arterial, los estados protrombóticos, las placas de ateroma en cayado aórtico, la dolicoectasia de la arteria basilar y, finalmente, la trombosis de senos derales.

### Disección arterial

La disección arterial carotídea es la causa de ictus en aproximadamente el 2,5% del total de los casos y hasta del 13% en el grupo de pacientes jóvenes (< 45 años). En la disección extracraneal algunos autores han recomendado inicialmente la anticoagulación con heparina sódica y posteriormente con anticoagulantes orales durante 3 meses (169, 170), aunque no existen estudios que demuestren su utilidad, por lo que hoy en día es una indicación controvertida (nivel de evidencia III y IV, grado de recomendación C). Otros autores recomiendan la antiagregación (con idéntico nivel de evidencia). De hecho, un reciente metaanálisis Cochrane señala que no hay datos concluyentes en el tratamiento de la disección carotídea extracraneal y que el análisis de los estudios realizados hasta el momento con AAS o con anticoagulantes orales (no aleatorizados) no demuestra diferencias significativas entre ellos (171). Es necesario un estudio aleatorizado que compare la eficacia entre estos dos tratamientos para poder establecer una recomendación al respecto (172). En los casos de disección intracraneal, se debe comprobar mediante una punción lumbar la ausencia de hemorragia subaracnoidea, dada su frecuente asociación, antes de la anticoagulación. Se han comunicado casos aislados de disección arterial cervical tratados con angioplastia con endoprótesis vascular que sugieren que el procedimiento es seguro, aunque no existen datos suficientes para confirmar este aspecto, ni para evaluar su eficacia (173).

### Estados protrombóticos

En aproximadamente el 1% de todos los pacientes con infarto cerebral y hasta en el 4% de los pacientes jóvenes con este cuadro se encuentra como factor desencadenante un trastorno hematológico o alguna forma de coagulopatía predisponente a la trombosis (174). En el déficit de proteína C, S y antitrombina III se recomienda el tratamiento anticoagulante oral, sobre todo en las situaciones de

mayor riesgo, así como en la prevención secundaria. En el caso de anticoagulante lúpico en prevención secundaria se indica el tratamiento anticoagulante, si bien no existen estudios adecuadamente diseñados que evalúen su eficacia frente al tratamiento antiagregante. Únicamente se dispone de los resultados de un subanálisis del estudio WARSS en el que la presencia de anticuerpos antifosfolípidicos no se relacionó con un incremento del riesgo de ictus recurrente ni con una respuesta diferente al tratamiento antiagregante o anticoagulante (175) (niveles de evidencia III y IV, grado de recomendación C).

### **Placas de ateroma en cayado aórtico**

En los últimos años existe un creciente interés en la asociación etiológica entre las placas de ateroma en el cayado aórtico y el riesgo de ictus. Se estima que el cociente de probabilidad de episodios recurrentes es superior a 4 en las grandes placas y mayor de 12 en el caso de que éstas sean móviles. El tratamiento más utilizado es la antiagregación plaquetaria, aunque se han señalado mejoras con estatinas, anticoagulantes e incluso con endarterectomía aórtica. Sin embargo, en el momento actual no hay consenso acerca de la prevención secundaria de ictus en estos pacientes (6) (niveles de evidencia III y IV, grado de recomendación C). Se encuentra en desarrollo el estudio ARCH (multicéntrico, aleatorizado y controlado) que compara la warfarina frente a la combinación de AAS y clopidogrel (176).

### **Dolicoectasia de la arteria basilar**

Habitualmente se administran antiagregantes. Algunos estudios retrospectivos han señalado el posible beneficio del tratamiento anticoagulante (6) (niveles de evidencia III y IV, grado de recomendación C).

### **Trombosis de venas cerebrales y senos duros**

Para evitar la retrombosis tras el tratamiento anticoagulante en la fase inicial, debe mantenerse el tratamiento con anticoagulantes orales durante 3-6 meses, manteniendo un INR de 2-3 (nivel de evidencia II, grado de recomendación B). En aquellos pacientes en los que se detecte un estado protrombótico, debe prolongarse el tratamiento anticoagulante según las recomendaciones recogidas en el epígrafe correspondiente.

### **Recomendaciones**



- ❑ En la disección arterial, se recomienda antiagregación plaquetaria o anticoagulación (inicialmente con heparina sódica y posteriormente con anticoagulantes orales durante tres meses) (niveles de evidencia III y IV, grado de recomendación C).
- ❑ En el déficit de proteína C, S y antitrombina III, y en casos de anticoagulante lúpico positivo, se recomienda el tratamiento anticoagulante en prevención secundaria (niveles de evidencia III y IV, grado de recomendación C).
- ❑ En las placas de ateroma en cayado aórtico, dolicoestasia de la arteria basilar y estenosis intracraneal se recomienda antiagregación plaquetaria, aunque en caso de recurrencias podría ser útil el tratamiento anticoagulante (niveles de evidencia III y IV, grado de recomendación C).
- ❑ En la trombosis de venas cerebrales y senos duros se recomienda tratamiento con anticoagulantes orales durante 3-6 meses (nivel de evidencia II, grado de recomendación B).

## **Infarto de etiología no determinada**

---

Se consideran tres categorías: infarto criptogénico, infarto de origen indeterminado por estudio incompleto e infarto con varias etiologías posibles.

En el infarto criptogénico se recomienda la antiagregación plaquetaria como primera medida terapéutica. Algunos autores aconsejan el tratamiento anticoagulante cuando se producen recurrencias a pesar de la antiagregación.

En el infarto de etiología no determinada por estudio incompleto éste se debe completar para poder iniciar el tratamiento más adecuado, y en el caso del infarto con varias etiologías posibles se debe aplicar el tratamiento según la etiología de mayor riesgo de recurrencia y, si es posible, actuar sobre todos ellos.

## **Recomendaciones**

- ❑ En el infarto de origen indeterminado se recomienda completar el estudio y, si se identifica más de una causa, tratar al menos la de mayor riesgo de recurrencia. En caso de infarto criptogénico se usan antiagregantes (niveles de evidencia III y IV, grado de recomendación C).

## **Bibliografía**

---

1. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte 2001. Disponible en: [www.ine.es](http://www.ine.es), 26 de Diciembre 2003.
2. Adams RJ, Chimowitz MI, Alpert JS, Awad IA, Cerqueria MD, Fayad P, et al. Coronary risk evaluation in patients with transient ischemic attack and ischemic stroke: A scientific statement for healthcare professionals from the Stroke Council and the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2003; 34: 2310-2322.
3. Sacco RL, Benjamin EJ, Broderick JP, et al. Risk Factors. AHA Conference Proceedings. *Stroke* 1997; 28: 1507-1517.
4. Gorelick PB, Sacco RL, Smith DB, , et al. Prevention of a first stroke. A review of guidelines and a multidisciplinary consensus statement from the National Stroke Association. *JAMA* 1999; 281: 1112-1120.
5. Goldstein LB, Adams R, Becker K, Furberg CD, Gorelick PB, Hademenos G, et al. Primary prevention of ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke* 2001; 103: 163-182.
6. Leys D, Kwiecinsky H, Bogousslavsky J, et al, for the EUSI Executive Committee and the EUSI Writing Committee. Prevention. *Cerebrovasc Dis* 2004; 17 (Suppl 2): 15-29.
7. Gorelick PB. Stroke prevention: windows of opportunity and failed expectations? A discussion of modifiable cardiovascular risk factors and a prevention proposal. *Neuroepidemiology* 1997; 16: 163-173.
8. Kjeldsen SE, Julius S, Hedner T, Hansson L. Stroke is more common than myocardial infarction in hipertensión; analysis based on 11 major randomized trials. *Blood Press* 2001; 10: 190-192.
9. Law N, Wald N, Morris J. Lowering blood pressure to prevent myocardial infarction and stroke: a new preventive strategy. *Health Technology Assesment* 2003; 7.
10. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-1913.
11. Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull* 1994; 50: 272-298.
12. Lawes CMM, Bennet DA, Feigin VL, Rodgers A. Blood pressure and stroke. An overview of published reviews. *Stroke* 2004; 35: 1024-1033.



13. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.
14. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 2191-1297.
15. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *New Engl J* 2000; 342: 145-153.
16. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. The LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
17. Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al, for the SCOPE Study Group. The study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21: 875-886.
18. Gil Núñez AC. New therapeutic approaches in stroke prevention. *Rev Neurol* 2002; 35: 801-804.
19. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al, VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022-2031.
20. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al, for the ASCOT investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlidipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ACOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895-906.
21. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of the 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). *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.
22. Almdal T, Scharling H, Jensen JS, Vestergaard H. The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke, and death. A population-based study of 13,000 men and women with 20 years of follow-up. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1422-1426.

23. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-853.
24. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703-713.
25. Gil Núñez A, García Pastor A. Beneficio de las estatinas en la prevención del ictus isquémico y de la enfermedad arterial periférica. *Rev Esp Cardiol* 2003; 3 (Supl): 60C-73C.
26. Díez-Tejedor E, Egido Herrero JA, Gil Núñez AC, et al. Are statins indicated in the prevention of cerebral infarct? *Rev Neurol* 2000; 30: 671-693.
27. Gil-Nuñez AC, Villanueva JA. Advantages of lipid-lowering therapy in cerebral ischemia. Role of HMG-CoA reductase inhibitors. *Cerebrovasc Dis* 2001; 11 (Suppl 1): 85-95.
28. Byington RP, Davis BR, Plehn JF, et al, for PPP Investigators. Reduction of stroke with pravastatina. The Prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project. *Circulation* 2001; 103: 387-392.
29. Di Mascio R, Marchioli R, Tognoni G. Cholesterol reduction and stroke occurrence: an overview of randomized clinical trials. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10: 85-92.
30. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatina in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
31. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al, on behalf of the PROSPER Study Group. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623-1630.
32. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al, for the ASCOT Investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm. *Lancet* 2003; 361: 1149-1158.
33. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al; CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-96.
34. Amarenco P, Lavallee P, Touboul PJ. Statins and stroke prevention. *Cerebrovasc Dis* 2004; 17 Suppl 1: 81-88.



36. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN B, et al, for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227-239.
37. Peto R, Gray R, Collins R, , et al. Randomized trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *BMJ* 1988; 296: 313-316.
38. Steering Committee of The Physicians'Health Study Research Group: Final report of the ongoing physicians health study. *N Engl J Med* 1989; 321: 129-135.
39. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351: 1755-1762.
40. The Medical Research Council's general Practice Research Framework. Thrombosis prevention trial: randomized trial of low-intensity oral coagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. *Lancet* 1998; 351: 233-241.
41. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. .Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: A randomised trial in general practice. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. *Lancet* 2001; 357: 89-95.
42. Bredie SJ, Wollersheim H, Verheugt FW, Thien T. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular disease. *Semin Vasc Med* 2003; 3: 177-184.
43. Hart RG, Halperin JL, McBride BS, Benavente O, Man-Son-Hing M, Kronmal RA. Aspirin for the primary prevention of stroke and other major vascular events. Meta-analysis and hypotheses. *Arch Neurology* 2000; 57: 326-332.
44. Ridker PM, Cook NR, Lee MI, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005; 352: 1293-1304.
45. Lip G, Felmeden D. Antiplatelet agents and anticoagulants for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 3: CD003186.
46. Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC, Avanzini F, Tognoni G, Nicolucci A; PPP Collaborative Group. Primary prevention of cardiovascular events with low-dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients: results of the Primary Prevention Project (PPP) trial. *Diabetes Care*. 2003; 26: 3264-3272.
47. Bhatt DL, Topol EJ; Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance Executive Committee.

- Clopidogrel added to aspirin versus aspirin alone in secondary prevention and high-risk primary prevention: rationale and design of the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial. *Am Heart J* 2004; 148: 263-268.
48. Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and stroke. Concepts and controversies. *Stroke* 2001; 32: 803-808.
  49. Almendral Garrote J, Marín Huerta E, Medina Moreno O, et al; Sociedad Española de Cardiología. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en arritmias cardíacas. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 307-367.
  50. The BAATAF investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1990; 323: 1505-1511.
  51. investigators. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke prevention in atrial fibrillation II study. *Lancet* 1994; 343: 687-691.
  52. SPAF investigators. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke prevention in atrial fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet* 1994; 348: 633-638.
  53. Petersen P, Boisen G, Godtfredsen J, Anderson ED, Andersen B. Placebo-controlled, randomized trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation: The Copenhagen AFA-SAK study. *Lancet* 1989; 1: 175-179.
  54. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, et al, for the Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin in the prevention of stroke associated with non-rheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1992; 327: 1406-1412.
  55. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, Roberts RS, Cairns JA, Joyner C. Canadian atrial fibrillation anticoagulation (CAFA) study. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 349-355.
  56. The Atrial Fibrillation Investigators. The efficacy of aspirin in patients with atrial fibrillation :analysis of pooled data from 3 randomized trials. *Ach Intern Med* 1997; 157: 1237-1240.
  57. Fuster V, Ryde'n LE, Asinger RW, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop



- Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *Circulation* 2001; 104: 2118-2150.
58. Laucipacis A, Albers G, Dalen J, Dunn M, Jacobson A, Singer D. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 1998; 114: 579-589.
  59. Executive Steering Committee, on behalf of the SPORTIF III Investigators. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 1691-1698.
  60. Hankey GJ, Klijn CJM, Eikelboom JW. Ximelagatran or warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation? *Stroke* 2004; 35: 389-391.
  61. Azpitarte J, Alonso AM, García Gallego F, González Santos JM, Paré C, Tello A. Sociedad Española de Cardiología. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en valvulopatías. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 1209-1278.
  62. Bonow RO, Carabello B, de Leon AC Jr, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease). *Circulation* 1998; 98: 1949-1984.
  63. Hennekens CH, Dyken ML, Fuster V. Aspirin as a therapeutic agent in cardiovascular disease. *Circulation* 1997; 96: 2751-2753.
  64. Prevention of coronary heart disease in clinical practice Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Eur Heart J* 1998; 19: 1434-1503.
  65. Aros F, Loma-Osorio A, Alonso A, et al. Guías de actuación clínica de la Sociedad Española de Cardiología en el infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 919-956.
  66. Galve Basilio E, Alfonso Manterola F, Ballester Rodes M, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en miocardiopatías y miocarditis *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 360-393.
  67. Overwell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal anomalies and stroke. *Neurology* 2000; 55: 1172-1179.
  68. Mattioli AV, Aquilina M, Oldani A, Longhini C, Mattioli G. Atrial Septal aneurysm as a cardioembolic source in adult patients with stroke and normal carotid arteries. A multicentre study. *Eur Heart J* 2001; 22: 261-268.
  69. Mayo Asymptomatic Carotid Endarterectomy Study Group. Results of a randomized controlled trial of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid

- stenosis. Mayo Clin Proc 1992; 67: 513-518.
70. Hosbon RW, Weiss G, Fields WS, et al., and the Veterans Affairs Cooperative Study Group. Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. N Engl Med J 1993; 328: 221-227.
  71. The CASANOVA Study Group. Carotid surgery versus medical therapy in asymptomatic carotid stenosis. Stroke 1991; 22: 1229-1235.
  72. Executive Committee for The Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study: Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. JAMA 1995; 273: 1421-1428.
  73. Benavente O, Moher D, Pham B. Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis: A meta-analysis. BMJ 1998; 317: 1477-1480.
  74. Inzitari D, Eliasziw M, Gates P, et al., for The North American Symptomatic Carotid endarterectomy Trial (NASCET) Group: The causes and risk of stroke in subjects with an asymptomatic internal carotid artery stenosis. N Engl J Med 2000; 342: 1693-1700.
  75. Halliday A, Mansfield A, Marro J, et al.; MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: Randomised controlled trial. Lancet. 2004 ; 363: 1491-1502.
  76. Rothwell PM, Goldstein LB. Carotid endarterectomy for asymptomatic Carotid Stenosis. Asymptomatic Carotid Surgery Trial.COMPLETAR
  77. Biller J, Feinberg WM, Castaldo JE, et al. Guidelines for Carotid Endarterectomy. A Statement for Healthcare Professionals from a Special Writing Group of The Stroke Council, American Heart Association. Stroke 1998; 29: 554-562.
  78. Chatuverdi S, Bruno A, Feasby T, et al. Carotid endarterectomy-an evidence-based review. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2005; 65: 794-801.
  79. Gil AC; en nombre del comité *ad hoc* de la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular, Grupo Español de Neurorradiología Intervencionista de la Sociedad Española de Neurorradiología y Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. Atherothrombotic carotid disease: towards a consensus on its prevention. Neurologia 2004; 19: 193-212.
  80. Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. BMJ 1999; 298: 789-794.



81. Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB, Bonita R, Belanger AJ. Cigarette smoking as a risk factor for stroke: the Framingham Study. *JAMA* 1988; 259: 1025-1029.
82. Reynolds K, Lewis LB, Nolen JD, Kinney GL, Sathya Bm He J. Alcohol consumption and risk of stroke. A meta-analysis. *JAMA* 2003; 289: 579-588.
83. Djoussé L, Curtis R, Beiser A, Scaramucci A, D'Agostino RB, Wolf PA. Alcohol consumption and risk of ischemic stroke. The Framingham Study. *Stroke* 2002; 33: 907-912.
84. Mukamal KJ, Ascherio A, Mittleman MA, et al. Alcohol and risk for ischemic stroke in men: the role of drinking patterns and usual beverage. *Ann Intern Med* 2005; 142: 11-19.
85. Emberson JR, Shaper AG, Wannamethee SG, Morris RW, Whincup PH. Alcohol intake in middle age and risk of cardiovascular disease and mortality: accounting for intake variation over time. *Am J Epidemiol* 2005; 161: 856-863.
86. Nielsen NR, Truelsen T, Barefoot JC, et al. Is the effect of alcohol on risk of stroke confined to highly stressed persons? *Neuroepidemiology* 2005; 25: 105-113.
87. Mukamal KJ, Chung H, Jenny NS, et al. Alcohol use and risk of ischemic stroke among older adults: the cardiovascular health study. *Stroke* 2005; 36: 1830-1834.
88. Lee DG, Folsom AR, Blair SN. Physical activity and stroke risk. A meta-analysis. *Stroke* 2003; 34: 2475-2482.
89. Gil Núñez A. Homocisteína ¿factor de riesgo vascular? *Neurología* 2004; 19: 1-4.
90. Bazzano LA, He J, Ogden LG, Loria C, Vupputuri S, Myers L, Whelton PK. Dietary intake of folate and risk of stroke in US men and women: NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. National Health and Nutrition Examination Survey. *Stroke* 2002; 33: 1183-1189.
91. Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 565-575.
92. Writing group of the Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in health postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288: 321-333.
93. Writing group of the Women's Health Initiative Investigators. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy.

- JAMA 2004; 291: 1701-1712.
94. Simon JA, Hsia J, Cauley JA, et al.; the HERS Research Study Group. Postmenopausal hormonal therapy and risk of stroke: The Heart and Estrogen/progestin replacement study (HERS). *Circulation* 2001; 103: 638-642.
  95. Brass LM. Hormone replacement therapy and stroke. *Clinical trials review. Stroke* 2004; 35: 2644-2647.
  96. Bath PMW, Gray LJ. Association between hormone replacement therapy and subsequent stroke: a meta-analysis. *BMJ* 2005; 330: 342.
  97. Gabriel SR, Carmona L, Roque M, Sanchez GL, Bonfill X. Hormone replacement therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 18 (2): CD002229.
  98. Hart RG. Oral anticoagulants for secondary prevention of stroke. *Cerebrovasc Dis* 1997; 7 (Suppl 6): 24-29.
  99. Rodgers A, MacMahon S, Gamble G, Slattery J, Sandercock P, Warlow C, for the UKTIA Group. Blood pressure and risk of stroke in patients with cerebrovascular disease. *BMJ* 1996; 313: 147.
  100. Friday G, Alter M, Lai SM. Control of hypertension and risk of stroke recurrence. *Stroke* 2002; 33: 2652-2657.
  101. Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. *Stroke* 2003; 34: 2741-2749.
  102. Progress Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033-1041.
  103. Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, et al., for the MOSES Study Group. Morbidity and mortality after stroke, eposartan compared with nitrendipine for secondary prevention. Principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005; 36: 1218-1226.
  104. Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. Prevention of dementia in randomized double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998; 352: 1347-1351.
  105. The PROGRESS Collaborative Group. Effects of blood pressure lowering with Perindopril and Indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1069-1075.
  106. Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study (PROGRESS) Collaborative Group. Effects of a Perindopril-based blood pressure-lowering



- regimen on disability and dependency in 6105 patients with cerebrovascular disease. A randomized controlled trial. *Stroke* 2003; 34: 2333-2338.
107. Rothwell PM, Howard SC, Spence JD; Carotid Endarterectomy Trialists' Collaboration. Relationship between blood pressure and stroke risk in patients with symptomatic carotid occlusive disease. *Stroke* 2003; 34: 2583-2590.
  108. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension/European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-1053.
  109. International Society of Hypertension Writing Group. International Society of Hypertension (ISH): statement on blood pressure lowering and stroke prevention. *J Hypertens* 2003; 21: 651-663.
  110. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al.; Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003; 24: 1601-1610.
  111. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al., for the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. The MIRACL Study: A randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1711-1718.
  112. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al.; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495-1504.
  113. Adams RJ, Chimowitz MI, Alpert JS, et al. Coronary Risk Evaluation in patients with transient ischemic attack and ischemic stroke: A scientific statement for healthcare professionals from the Stroke Council and the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2003; 34: 2310-2322.
  114. The Stroke Council Statins After Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack. An Advisory Statement From the Stroke Council, American Heart Association and American Stroke Association. *Stroke* 2004; 35: 1023.
  115. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan AS, et al.; SPARCL Investigators. Design and baseline characteristics of the stroke prevention by aggressive

- reduction in cholesterol levels (SPARCL) study. *Cerebrovasc Dis.* 2003; 16: 389-395.
116. Gillum LA, Mamidipudi SK, Johnston SC. Ischemic stroke risk with oral contraceptives: a meta-analysis. *JAMA* 2000; 284: 72-78.
  117. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
  118. Algra A, Van Gijn J, Koudstaal. Secondary prevention after cerebral ischaemia of presumed arterial origin: is aspirin still the touchstone? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 557-559.
  119. Algra A, Van Gijn J. Cumulative meta-analysis of aspirin efficacy after cerebral ischemia of arterial origin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 255.
  120. The Dutch TIA Trial Study Group: A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor stroke. *N Engl J Med* 1991; 325: 1261-1266.
  121. UK-TIA Study Group: United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 1044-1054.
  122. The SALT collaborative Group: Swedish Aspirin Low-dose Trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischaemic events. *Lancet* 1991; 338: 1345-1349.
  123. Hart RG, Harrison MJR. Aspirin wars. The optimal dose of aspirin to prevent stroke. *Stroke* 1996; 27: 585-587.
  124. Hass WK, Easton DJ, Adams HP Jr, et al. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high risk patients. *New Engl Med J* 1989; 321: 501-507.
  125. Gent M, Blakely JA, Easton JD, et al. The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. *Stroke* 1988; 19: 1203-1210.
  126. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-1339.
  127. 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: 528-532.
  128. Matías-Guio J, Ferro JM, Álvarez-Sabín J, et al. Comparison of triflusal and aspirin for prevention of vascular events in patients after cerebral infarction



- The TACIP Study: A randomized, double-blind, multicenter trial. *Stroke* 2003; 34: 840-848.
129. Culebras A, Rotta-Escalante R, Vila J, et al.; TAPIRSS investigators. Triflusal vs aspirin for prevention of cerebral infarction: A randomized stroke study. *Neurology* 2004; 62:1073-1080.
  130. Bousser MG, Eschwege E, Haguenu M, et al. AICLA controlled trial of aspirin and dipyridamole in the secondary prevention of atherothrombotic cerebral ischemia. *Stroke* 1983; 14: 5-14.
  131. American-Canadian Co-Operative Study Group. Persantine aspirin trial in cerebral ischemia. 2. Endpoint results. *Stroke* 1985; 16: 406-415.
  132. Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius VJ, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996; 143: 1-13.
  133. Shömig A, Neumann FJ, Kastrati A, et al. A randomised comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996; 334: 1084-1089.
  134. Bertrand MD, Legrand V, Boland J, et al. Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet in unplanned and elective coronary stenting. The Full Anticoagulation versus aspirin plus ticlopidine (FANTASTIC) study. *Circulation* 1998; 98: 1597-1603.
  135. Urban P, Macaya C, Rupprecht HJ, et al. Randomized evaluation of anticoagulation versus antiplatelet therapy after coronary stent implantation in high-risk patients: The multicenter aspirin and ticlopidine trial after intracoronary stenting (MATTIS). *Circulation* 1998; 98: 2116-2132.
  136. Leon MB, Baim DS, Pompa JJ, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. *N Engl J Med* 1998; 339: 1665-1671.
  137. Bertrand ME, Rupprecht H-J, Urban P, Gershlick AH, for the CLASSICS Investigators. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: The Clopidogrel Aspirin Stent International Cooperative Study (CLASSICS). *Circulation* 2000; 102: 624-629.
  138. The Clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.

139. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): Randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 331-337.
140. Hankey GJ. Ongoing and planned trials of antiplatelet therapy in the acute and long-term management of patients with ischaemic brain syndromes: setting a new standard of care. *Cerebrovasc Dis* 2004; 17 (Suppl 3): 11-16.
141. The Stroke prevention In Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group. A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. *Ann Neurol* 1997; 42: 857-865.
142. De Schryver EL, on behalf of the European/Australian Stroke Prevention in Reversible Ischaemia Trial Study Group. Design of ESPRIT: an international randomized trial for secondary prevention after non-disabling cerebral ischaemia of arterial origin. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10: 147-150.[
143. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, et al., for the Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study Group. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001; 345: 1444-1451.
144. Chimowitz MI, Kokkinos J, Strong J, Brown MB, Levine SR, Silliman S. The warfarin-aspirin symptomatic intracranial disease study. *Neurology* 1995; 45: 1488-1493.
145. Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, et al.; Warfarin-aspirin symptomatic intracranial disease trial Investigators. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med.* 2005; 352: 1305-1316.
146. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991; 325: 445-453.
147. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. MRC European Carotid Surgery Trial : interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. *Lancet* 1991; 337: 1235-1243.
148. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Endarterectomy for moderate symptomatic carotid stenosis: interim results from the MRC European Carotid Surgery Trial. *Lancet* 1996; 347: 1591-1593.
149. Rothwell PM, Warlow CP. Prediction of benefit from carotid endarterectomy in individual patients: a risk modelling study. *Lancet* 1999; 353: 2105-2107.
150. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJM, for the Carotid Endarterectomy Trialists Collaboration. *Lancet* 2004; 363: 915-



- 924.
151. Gil-Peralta A, Mayol A, Gonzalez Marcos JR. Percutaneous transluminal angioplasty of the symptomatic atherosclerotic carotid arteries. *Stroke* 1996; 27: 2271-2273.
  152. The CAVATAS investigators: Results of the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS) in patients randomised between angioplasty and surgery for carotid artery stenosis. *Lancet* 2001; 357: 1729-1737.
  153. Featherstone RL, Brown MM, Coward LJ; ICSS Investigators. International carotid stenting study: protocol for a randomised clinical trial comparing carotid stenting with endarterectomy in symptomatic carotid artery stenosis. *Cerebrovasc Dis* 2004; 18: 69-74.
  154. Yadav J, Ouriel K. Impact of medical vs anatomic risk factors on 30 day and 1-year outcomes in the SAPPHERE trial. *Circulation*. 2003; 108 (Suppl IV): 603 [Abstract].
  155. Vivanco J, Gil Núñez A, Gil Peralta A, et al., en nombre del Proyecto Ictus del GEECV-SEN. Registro Español de Angioplastias Carotídeas y otros Troncos Supraaórticos (REACT). *Procedimientos Carotídeos. Neurología* 2003; 18: 554.
  156. EVA-3S Investigators. Endarterectomy vs. angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis (EVA-3S) Trial. *Cerebrovasc Dis* 2004; 18: 62-65.
  157. Hobson RW 2nd. CREST (Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stent Trial): Background, design, and current status. *Semin Vasc Surg* 2000; 13: 139-143.
  158. Ringleb PA, Kunze A, Allenberg JR, Hennerici MG, et al.; Steering Committee of the SPACE Study. The Stent-Supported Percutaneous Angioplasty of the Carotid Artery vs. Endarterectomy Trial. *Cerebrovasc Dis* 2004; 18: 66-68.
  159. European Atrial Fibrillation Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993; 34: 1255-1262.
  160. Messe SR, Silverman IE, Kizer JR, et al.; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: recurrent stroke with patent foramen ovale and atrial septal aneurysm: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2004; 62: 1042-1050.

161. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP; PFO in Cryptogenic Stroke Study (PICSS) Investigators. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation* 2002; 105: 2625-2631.
162. Mas JL, Arquizán C, Lamy C, et al.; Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm Study Group. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med.* 2001; 345: 1740-1746.
163. Labovitz AJ, for the STEPS Investigators. Transesophageal echocardiography and unexplained cerebral ischemia: A multicenter follow-up study. *Am Heart J* 1999; 137: 1082-1087.
164. Bogousslavsky J, Garazi S, Jeanrenaud X, Aebischer N, van Melle G. Stroke recurrence in patients with patent foramen ovale: The Lausanne Study. Lausanne Stroke with Paradoxical embolism Study Group. *Neurology* 1996; 46: 1301-1305.
165. Furlan AJ. Patent foramen ovale and recurrent stroke: closure is the best option: yes. *Stroke* 2004; 35: 803-804.
166. Tong DC, Becker KJ. Patent foramen ovale and recurrent stroke: closure is the best option: no. *Stroke* 2004; 35: 804-805.
167. Donnan GA, Davis SM. Patent foramen ovale and stroke: closure by further randomized trial is required!. *Stroke* 2004; 35: 806.
168. Windecker S, Wahl A, Nedeltchev K, et al. Comparison of medical treatment with percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic stroke. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 750-758.
169. Meier B, Lock JE. Contemporary management of patent foramen ovale. *Circulation* 2003; 107: 5-9.
170. Ast G, Woimant F, Georges B, Laurian C, Haguénau M. Spontaneous dissection of the internal carotid artery in 68 patients. *Eur J Med* 1993; 2: 466-472.
171. Pérez Errazquin F, Gil-Peralta A. Accidente cerebrovascular secundario a disección arterial. *Neurología* 1997; 12: 5-15.
172. Lyrer P, Engelter S. Antithrombotic drugs for carotid artery dissection. *Stroke* 2004; 35: 613-614.
173. Beletsky V, Nadareishvili Z, Lynch J, Shuaib A, Woolfenden A, Norris JW, for the Canadian Consortium. Cervical Artery dissection. Time for a therapeutic trial? *Stroke* 2003; 34: 2856-2860.
174. Butterworth RJ, Thomas DJ, Wolfe JH, Mansfield AO, Al-Kutoubi A. Endovascular treatment of carotid dissecting aneurysms. *Cerebrovasc Dis*



- 1999; 9: 242-247.
175. Barinagarrementeria F, González-Duarte A, Cantú-Brito C. Estados pro-trombóticos e isquemia cerebral. *Rev Neurol* 1998; 26: 85-91.
  176. Levine SR, Brey RL, Tilley BC, Thompson JL for the APASS Investigators. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *JAMA* 2004; 291: 576-584.
  177. Macleod MR, Amarenco P, Davis SM, Donnan GA. Atheroma of the aortic arch: an important and poorly recognised factor in the aetiology of stroke. *Lancet Neurol* 2004; 3: 408-414.