

Tratamiento preventivo del ictus

A. Roca-Cusachs

Unidad de Hipertensión. Servicio de Medicina Interna. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona. España.

El fundamento de la prevención del ictus se basa inequívocamente en el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA). Con él se reduce intensamente el riesgo de presentar tanto un primer accidente vascular cerebral como la recidiva de ictus. Esta disminución del riesgo es en gran parte dependiente de la mera reducción de cifras de presión arterial (PA), aunque es probable que existan diferencias entre fármacos. Pero también otros factores influyen sobre dicho riesgo. Éste es el caso del colesterol: su tratamiento con estatinas ha demostrado ser beneficioso tanto en prevención secundaria como primaria de pacientes de alto riesgo. Una misma opinión merecen los antiagregantes, que desempeñarían un papel preventivo similar, mientras que los anticoagulantes sólo estarían indicados en la prevención del ictus de origen embólico. Por último, a todo ello cabe añadir el probable beneficio (científicamente no comprobado) de intervenciones basadas en cambios en el estilo de vida.

Palabras clave:

Hipertensión arterial. Ictus. Accidente vascular cerebral. Tratamiento antihipertensivo. Estatinas. Antiagregantes. Descoagulación. Estilo de vida. Prevención.

STROKE PREVENTION

Stroke prevention is unequivocally based on the treatment of hypertension, which drastically reduces the risk of both a first stroke and

recurrence. This reduced risk is largely dependent on simply reducing blood pressure values, although there may be differences among drugs. However other factors also influence the risk of stroke. This is the case of cholesterol: its treatment with statins has been shown to be beneficial both in primary and secondary prevention in patients at high risk. The same is true of antiaggregants, which could play a similar preventive role, while anticoagulants are only indicated in the prevention of embolic stroke. Lastly, the probable benefit (not scientifically proven) of interventions based on lifestyle changes should be mentioned.

Key words:

Hypertension. Stroke. Cerebrovascular accident. Antihypertensive treatment. Statins. Antiaggregants. Decoagulation. Lifestyle. Prevention.

Introducción. Importancia epidemiológica del ictus

De todos es conocido que la enfermedad cardiovascular (ECV) constituye en España la primera causa de mortalidad¹; así, en el año 2002 suponía el 34,1% del total de muertes, muy por delante de la segunda causa (los tumores malignos) que participaba en el 26,5% de esta estadística. Los 2 componentes principales de este conjunto de ECV son la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular o ictus. Este último supone de hecho la segunda causa global de muerte, sólo por detrás de la cardiopatía isquémica, aunque entre las mujeres, aún hoy, continúa siendo la causa principal. En general, se considera que el mecanismo causal más importante de estos ictus (o accidentes vasculares cerebrales [AVC]) es el de origen isquémico, es decir, de origen aterotrombótico. Le siguen en frecuencia los correspondientes a ictus hemorrágicos.

Correspondencia: Dr. A. Roca-Cusachs.
Unidad de Hipertensión. Servicio de Medicina Interna.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
Sant Antoni M. Claret, 167. 08025 Barcelona. España.
Correo electrónico: aroca@santpau.es

Factores de riesgo asociados a la incidencia de ictus

Si tan alta es la frecuencia de ictus en nuestra población, será crucial efectuar una estrategia preventiva eficaz para disminuir la incidencia de esta patología. El punto clave en la prevención (sobre todo primaria, pero también secundaria) del AVC reside lógicamente en la intervención precoz de los factores que hayan demostrado estar relacionados con el riesgo de presentar este daño cerebral. Multitud de factores se han implicado en este incremento del riesgo, tal como Straus et al revisan en un excelente artículo publicado en *JAMA* hace 4 años². Algunos de estos factores no son modificables y, por tanto, sólo sirven para el cálculo del riesgo individual o poblacional; éstos son esencialmente la edad, pertenecer al sexo masculino y la existencia de antecedentes familiares de AVC. Pero entre los factores modificables, la hipertensión arterial (HTA) es el factor más relevante y, por tanto, en el que se debe centrar cualquier estrategia preventiva. Su presencia incrementa aproximadamente en 4 veces la probabilidad de presentar este tipo de episodios vasculares; y la elevada prevalencia de esta enfermedad justifica que a ella pueda atribuirse más del 40% de los ictus de una población. Pero igual que ocurre con el riesgo coronario, en el riesgo cerebrovascular este factor (por otro lado tan prevalente y de tanta importancia) no es el único; otros factores se asocian significativamente con el riesgo de ictus, entre los que cabe incluir el tabaquismo, el consumo excesivo de alcohol, el sedentarismo, la obesidad, la diabetes mellitus, la enfermedad vascular carotídea, la fibrilación auricular y otras formas de enfermedad cardíaca. De hecho, algunos de los autores del estudio de Framingham, basándose en los datos de este estudio, y considerando algunos de estos factores y algún otro no modificable (tal como la edad y el sexo), junto con otros de especial relevancia (como la diabetes mellitus y la presencia de hipertrofia ventricular izquierda [HVI]), ya hace unos años perfilaron unas tablas de riesgo de presentar AVC. El artículo de *JAMA* antes referenciado incluye estas tablas, las cuales, según su puntuación (de menos a más), predicen un riesgo que oscila entre un 1% a 10 años (mínima puntuación en mujeres libres de toda complicación o comorbilidad) y un 88% (máxima puntuación en varones en los que coincidan todas las opciones posibles evaluables).

Esta previsión del riesgo no tendría especial relevancia si no se pudiera incidir positivamente sobre él mediante intervenciones higienicodietéticas o terapéuticas. En función de los factores antes ci-

tados, parecería obvio que diversas modificaciones en el estilo de vida podrían ser especialmente positivas. Desafortunadamente no hay estudios de evidencia científica que cuantifiquen el beneficio obtenible con estas medidas, lo que no quiere decir que no haya que aplicarlas, puesto que su beneficio en cuanto a salud en general es incuestionable. Existen datos indirectos que apuntan a su beneficio; así, los fumadores que cesan en su hábito reducen a los pocos años el riesgo de ictus en un 30%, valor diferencial observado también al comparar individuos sedentarios con otros físicamente activos. También algunos factores nutricionales parecen influir positivamente en la incidencia de ictus, como el uso de una dieta rica en potasio. Si se analizan las intervenciones farmacológicas, dado que, tal como se ha visto, el factor causal más importante es la HTA, ésta se erige de esta manera en pieza clave en la prevención de esta enfermedad. Por todo ello, en este capítulo nuestra atención se centrará sobre todo en el papel que el tratamiento antihipertensivo tiene sobre la prevención cerebrovascular. Al final, se revisarán otras intervenciones farmacológicas (sobre todo sobre los lípidos y el uso de antiagregantes) que hayan demostrado su eficacia en la prevención de esta enfermedad. En cuanto al tratamiento de la HTA, se distinguirán 2 intervenciones con aspectos diferenciales importantes: la prevención primaria de ictus (evitar el primer episodio cerebrovascular) y la prevención secundaria, es decir, reducir nuevos episodios en los pacientes que ya hayan presentado 1 o más episodios.

Tratamiento de la HTA y prevención primaria de ictus

Resultados de los primeros estudios acerca de los efectos del tratamiento antihipertensivo en la incidencia de ictus

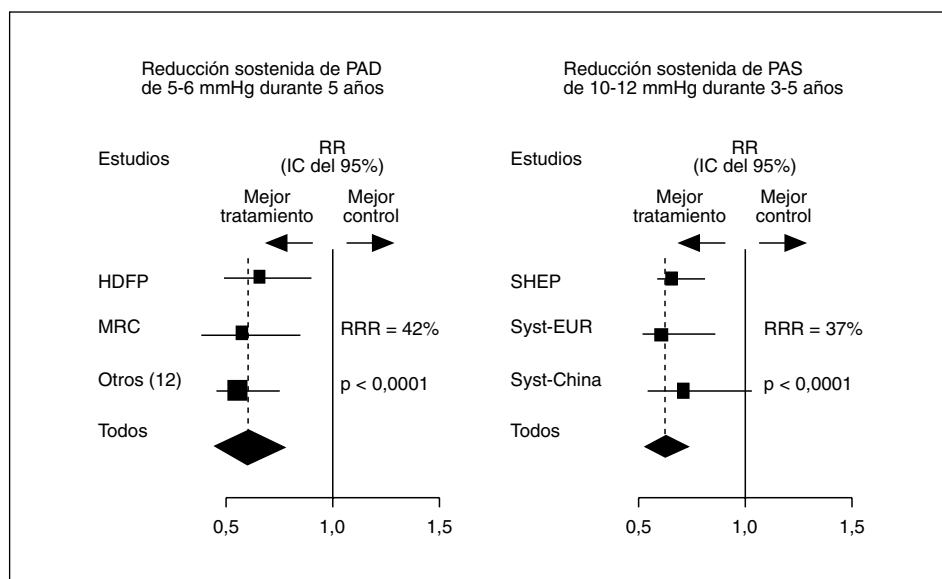
Hoy en día nadie duda que el tratamiento antihipertensivo reduce la morbimortalidad cerebrovascular de los pacientes hipertensos. Pero para llegar a esta conclusión ha hecho falta multitud de estudios y varias décadas, hasta que las evidencias han sido incontrovertibles. De hecho, a principio de los años sesenta, aún existían dudas acerca del beneficio de tratar la HTA, incluso la grave. Algunos autores sugerían incluso la peligrosidad de la intervención farmacológica. Centrándonos en el análisis de la relación entre tratamiento antihipertensivo y riesgo cerebrovascular, las primeras demostraciones del beneficio de dicho tratamiento procedieron de estudios clínicos de series de pacientes. Harrington et al³, en un estudio puramente observacional

en el que se analizó una serie de pacientes con HTA maligna, describieron que el tratamiento antihipertensivo aportaba una importante reducción de la morbilidad y la mortalidad por ictus y otras causas. Pero quizá el primer estudio que con base científica aportó pruebas de que tal tratamiento era beneficioso fue el estudio controlado de Hamilton en 1964⁴; este estudio, abierto pero con distribución aleatoria de tratamientos, centraba su interés (como ocurrió durante tantos años) exclusivamente en la presión arterial diastólica (PAD): el criterio de inclusión era una PAD ≥ 110 mmHg, valores que hoy se etiquetarían de HTA de grado 3. En los resultados ya destacaba la marcada y significativa reducción de episodios en el grupo de varones; analizando específicamente la incidencia de ictus, en el grupo control se registraron 5 ictus (uno de ellos fatal), mientras que no se registró ninguno en el grupo de tratamiento activo. Y aunque estas diferencias no alcanzaron significación estadística, dado el tamaño muestral, no había duda de que los resultados eran clínicamente muy relevantes. Tres años después (1967) apareció la primera publicación del clásico estudio de la Administración de Veteranos Americana. En este estudio⁵ la PAD de inclusión debía ser ≥ 114 mmHg, es decir, que como en los 2 estudios antes citados, sólo fueron incluidos pacientes con HTA grave. En los resultados pudo constatar un inmenso y significativo beneficio del tratamiento: en 73 hipertensos varones, al comparar el tratamiento activo (basado en hidrocloreotiazida, reserpina e hidralazina) con el grupo control tratado con placebo, la reducción del riesgo osciló entre el 36 y el 100%, dependiendo de las enfermedades vasculares estudiadas. En lo que se refería a episodios cerebrovasculares, que es lo que interesa aquí, mientras que en el grupo activo se registró un único AVC, en el brazo placebo fueron 4 los ictus detectados, diferencia que, nuevamente, en función del escaso número muestral, no alcanzó significación estadística, pero que ofrecía evidente significación clínica. Confirmado el beneficio de tratar la HTA grave, quedaba por asegurar que el tratamiento de los hipertensos menos severos comportara unos beneficios significativos. A principios de la década de los setenta, un segundo estudio de la Administración de Veteranos,⁶ de características metodológicas similares al anterior, en esta ocasión incluía 380 pacientes con PAD entre 90 y 114 mmHg (hoy se definiría este grupo como afectado de HTA grados 1 y 2), demostró un beneficio marcado en cuanto a episodios directamente relacionados con la HTA, en concreto la incidencia de ictus fue de 7 casos en el brazo placebo frente a 1 caso en el brazo activo.

Resultados de estudios controlados en el tratamiento de la HTA ligera-moderada

Los prometedores resultados antes mencionados estimularon el inicio de toda una numerosa serie de estudios prospectivos en comparación con placebo, que se hicieron sobre todo en la década de los ochenta y que analizaron básicamente pacientes afectados de HTA ligera-moderada (grados 1 y 2 actuales). Se pueden resumir los beneficios globales del tratamiento de esta categoría de HTA con el análisis de los resultados de un clásico metaanálisis que valoró una significativa parte de los estudios prospectivos, en concreto los de metodología más adecuada. Nos referimos, en primer lugar, a un metaanálisis publicado por Collins et al en 1990⁷ (ampliado posteriormente en 1994⁸ gracias a la inclusión de diversos estudios efectuados en población senil); en este último metaanálisis se incluyeron el estudio americano HDPF (10.940 hipertensos de 30 a 69 años), el estudio británico MRC (asimismo de grandes dimensiones, 17.354 pacientes), 2 estudios en ancianos (el americano SHEP y el británico MRC en población senil), y otros 13 estudios relativamente "menores", que reunieron un total de 47.667 pacientes, con un seguimiento medio de 5 años. El texto se referirá a la segunda publicación (1994), no sólo porque incluye una población mayor sino porque también incluye población senil. La medicación usualmente utilizada en el primer escalón en el brazo activo eran los diuréticos, aunque ocasionalmente estos fármacos iniciales eran los bloqueadores beta, y muy excepcionalmente los reserpínicos; en conjunto, pues, son fármacos que hoy en día se conocen como "antihipertensivos convencionales". El resultado global fue que, por una reducción promedio de 5-6 mmHg de PAD, se observó una reducción (altamente significativa) de un 42% de AVC, tanto fatales como no fatales. En otro metaanálisis, el de Staessen et al, publicado en el año 2000, que en esta ocasión centraba su interés en los beneficios observados con la reducción de la presión arterial sistólica (PAS), los autores volvieron a observar un marcado beneficio en protección cerebrovascular en pacientes seniles afectados de HTA sistólica aislada⁹; para un descenso de unos 10-12 mmHg de PAS consiguió una reducción (también altamente significativa) de un 37% de episodios (un resumen gráfico de los 2 metaanálisis se muestra en la figura 1). Conviene destacar que la reducción observada de ictus era similar en cuantía al riesgo que epidemiológicamente supondría una diferencia similar en cifras de presión arterial (PA), contrastando con el beneficio parcial observado en el riesgo coronario, que quedaba lejos del beneficio

Figura 1. Prevención de ictus con tratamiento antihipertensivo. Reducción de episodios cerebrovasculares en función de la reducción de PAD conseguida con el tratamiento de la HTA ligera-moderada, según el metaanálisis de Collins et al⁷ (panel de la izquierda), y en función de la reducción de PAS en el tratamiento antihipertensivo en la HTA sistólica aislada, según el metaanálisis de Staessen et al⁹ (panel de la derecha). HTA: hipertensión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.



que se esperaría con la reducción de la presión conseguida. Ello enfatizaba aún más la relación directa e intensa que existe no sólo entre cifras tensionales y riesgo cerebrovascular, sino también entre reducción de PA conseguida y disminución de episodios vasculares. También conviene resaltar que la reducción de riesgo relativo de ictus fue discretamente inferior en los pacientes seniles (-34%) que en la población no senil (-43%)¹⁰. Pero a pesar de este efecto relativo menor, la reducción absoluta de episodios fue superior en los ancianos, dado el riesgo absoluto más elevado que se observa en éstos en relación lógica con la edad avanzada. Importa también destacar, tal como nos informa otro de los estudios clásicos sobre HTA (el estudio HOPE¹¹), que la reducción de PA en sujetos de alto riesgo con PA "normal" (< 140/90 mmHg, aunque la mayoría de ellos podrían considerarse, según la clasificación actual de la HTA, como afectados de HTA normal-alta) también suponía una reducción en la incidencia de ictus, lo que destaca la importancia del control óptimo de PA al menos en pacientes con alto riesgo vascular.

Estudios comparativos entre fármacos

Tal como se mencionaba, de los metaanálisis de Collins et al y Staessen et al se podía concluir que el beneficio al que se llegaba con el tratamiento era absoluto en el caso de la prevención primaria de AVC (el riesgo esperable se anulaba con el tratamiento) y en cambio era parcial en el caso de la prevención primaria de episodios coronarios, en la que no se

obtenía todo el beneficio esperable. Una de las explicaciones que se sugirieron para explicar esta limitación en el caso de la prevención coronaria era que el uso de fármacos "convencionales" (o clásicos) (bloqueadores beta y diuréticos, que eran los que más se empleaban en los ensayos comentados), debido a posibles efectos negativos (sobre todo en el metabolismo hidrocarbonado, lipídico o iónico), quedaban limitados en sus beneficios teóricos. Multitud de estudios en los últimos años (especialmente en la década de los noventa) han intentado responder el interrogante de si los fármacos "nuevos" podrían ser superiores a los convencionales. Un metaanálisis relativamente reciente (Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration [BPLT])¹² resume los hallazgos de la mayoría de los estudios más relevantes centrados en evaluar el beneficio de los nuevos antihipertensivos así como en analizar las diferencias entre los distintos grupos farmacológicos. Se incluyó un total de 29 ensayos, con un total de población estudiada de 162.341 hipertensos. En este estudio pudieron concluirse una serie de aspectos de gran relevancia: en primer lugar, que tanto inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), antagonistas del calcio, como antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) comportaban una reducción de morbimortalidad cardiovascular (que incluía también los episodios cerebrovasculares) en comparación con placebo o control, que se sumaba a lo ya descrito previamente para diuréticos y bloqueadores beta. En cambio, en un controvertido estudio que ha mo-

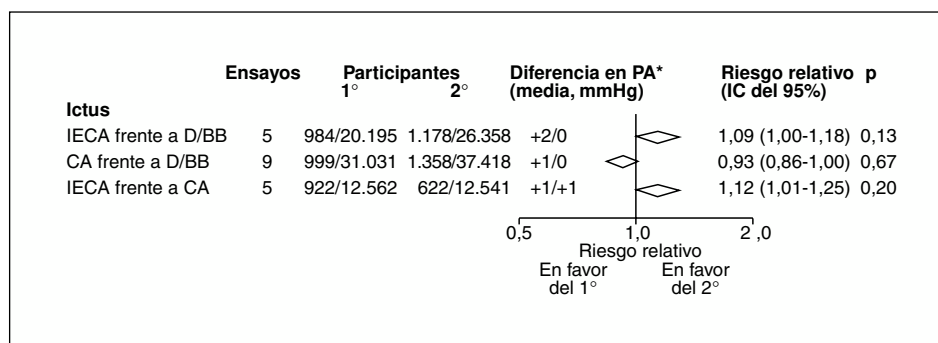


Figura 2. Comparación de diferentes regímenes antihipertensivos sobre la incidencia de ictus. (Modificada de Blood Pressure Lowering treatment Trialists' Collaboration¹².) IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; D: diuréticos; BB: bloqueadores beta; CA: antagonistas del calcio; IC: intervalo de confianza

tivado una gran discusión¹³, no se obtuvieron evidencias en este sentido con los bloqueadores alfa, por lo que no se propugna su uso en primer escalón excepto en presencia de patologías específicas que justifiquen su uso (como es el caso de la presencia de afección prostática). En segundo lugar, que entre las 5 familias de antihipertensivos de primera elección (las 3 citadas anteriormente junto con diuréticos y bloqueadores beta) no existían mayores diferencias en protección cardiovascular en lo que respecta a episodios cardiovasculares mayores. En cambio, sí que se apreciaban algunas sutiles diferencias en episodios específicos; en concreto, en cuanto a ictus, los antagonistas del calcio parecían ofrecer cierta superioridad en prevención cerebrovascular en comparación con diuréticos e IECA, y los diuréticos también eran significativamente superiores a los IECA (fig. 2), diferencia que asimismo se describió en el estudio CAPPP¹⁴, en el que también se comparó un IECA con un diurético. Pero todos estos resultados deben tomarse con cautela dada las modestas pero definidas diferencias en el control tensional entre grupos farmacológicos observados en muchos de estos estudios. Los datos de otro metaanálisis de similar estructura y objetivos (Staessen et al)¹⁵, no sorprendentemente, llevaron a conclusiones prácticamente idénticas. De todas maneras, la conclusión más contundente de los autores de este último metaanálisis era que el beneficio que ofrece el tratamiento antihipertensivo depende, sobre todo, de la reducción tensional, y que la mayoría de las diferencias observadas al comparar fármacos entre sí se debían (quizá con alguna excepción) a diferencias en la eficacia antihipertensiva que se obtuvo. En un tercer estudio de grandes dimensiones y de metodología ampliamente debatida e incluso criticada (el estudio ALLHAT)¹⁶, también se constata la equivalencia de los 3 grupos comparados entre sí (diuréticos, IECA, antagonistas del calcio) en la prevención global de episodios vasculares, al menos en cuanto a los obje-

tivos primarios; de todas maneras, los autores apreciaron (de forma similar al anteriormente citado estudio CAPPP) una significativa menor incidencia de AVC al comparar los diuréticos con los IECA, y aquí existía un sesgo no despreciable como era la sensible menor eficacia de los IECA en la reducción de la PA (en razón de la gran proporción de pacientes de raza negra en los que los IECA son conocidamente menos eficaces).

Pero en ninguno de estos metaanálisis o estudios mencionados se compararon los antagonistas del calcio u otros grupos con la nueva familia de los ARA-II. A continuación se hace unos comentarios acerca de algunos de los estudios más recientes que han efectuado dicha comparación, como también acerca de las conclusiones que podemos extraer de los estudios publicados más recientemente.

Resultados de los estudios con ARA-II en protección cerebrovascular

Los ARA-II han sido la aportación más reciente al arsenal terapéutico en HTA. Conviene que se revisen específicamente sus efectos en la prevención primaria de ictus. Así, en cuanto al efecto de los ARA-II en riesgo vascular en general y el cerebrovascular en particular, el metaanálisis (auspiciado por la Organización Mundial de la Salud) anteriormente citado (BPLT) recoge 4 estudios (IDNT¹⁷, RENAAL¹⁸, SCOPE¹⁹, LIFE²⁰), 3 de ellos comparativos con placebo (los 2 primeros en nefropatía diabética, el tercero en HTA en el anciano) y 1 (LIFE) comparativo con atenolol en pacientes con evidencia electrocardiográfica de HVI. Al metaanalizar estos 4 estudios, conviene señalar que en los 3 estudios comparativos con placebo, este hecho no suponía que no fueran tratados activamente con antihipertensivos, puesto que en todos ellos éstos se utilizaron buscando una similar reducción de PA que no siempre se consiguió; en los resultados de este metaanálisis se llega a las siguientes conclusio-

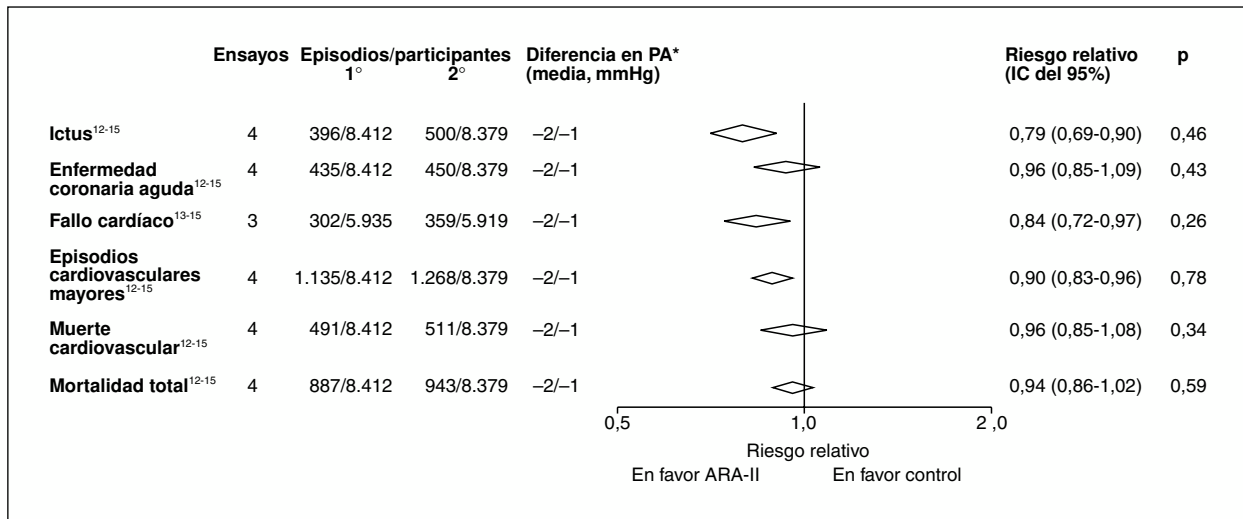
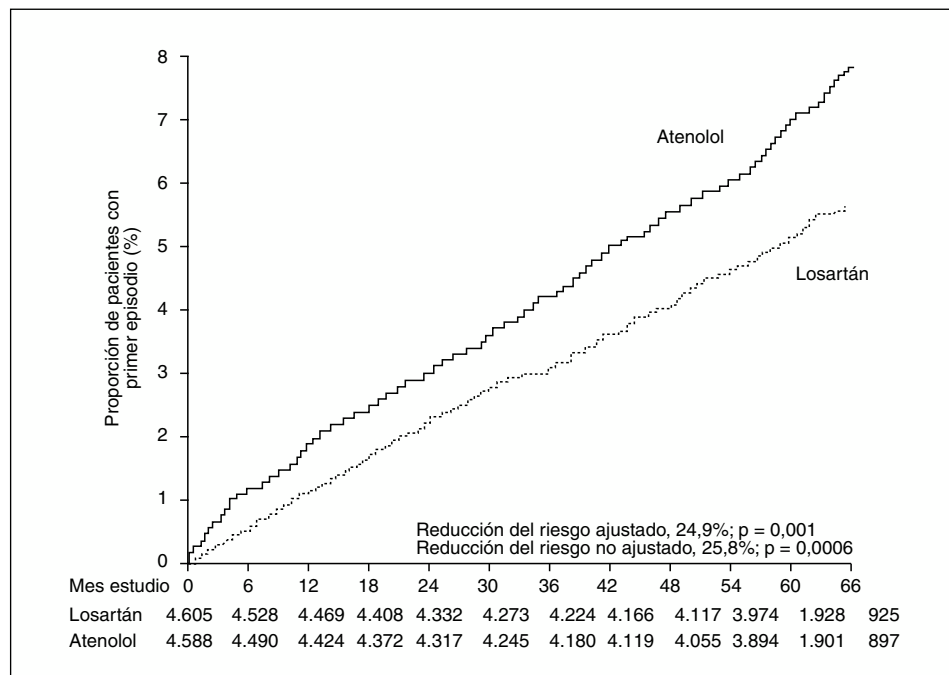


Figura 3. Comparación de tratamiento basado en ARA-II en comparación con tratamiento control sobre la incidencia de episodios cardiovasculares. ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II. (Modificada de Blood Pressure Lowering treatment Trialists' Collaboration¹².)
IC: intervalo de confianza; PA: presión arterial

nes: los ARA-II, en comparación con los grupos control, demostraron una disminución significativa en la incidencia de AVC (fig. 3). Al menos en parte, podría atribuirse esta menor incidencia de episodios a la mayor reducción de PA en los pacientes tratados con ARA-II (una reducción promedio respecto al grupo control de -2/-1 mmHg de PAS/PAD). Pero el único estudio (entre los 4 ante-

riormente citados) comparativo con fármaco activo (estudio LIFE, comparativo con atenolol) fue precisamente el único en el que no se observaron diferencias en las cifras finales de PA entre ambos brazos de tratamiento; y a pesar de ello, la reducción en la incidencia de AVC alcanzó significación estadística: la reducción de AVC fue de un 24,9% en el conjunto de la población (fig. 4) y de un 41% en el

Figura 4. Incidencia de episodios cerebrovasculares fatales y no fatales en el estudio LIFE²⁰ en los 2 brazos de tratamiento (losartán y atenolol).



subgrupo de pacientes con HTA sistólica aislada. En el más reciente estudio SCOPE se demostró que, en comparación con tratamiento antihipertensivo convencional (en el que se descartó el uso de IECA y ARA-II), la adición de un ARA-II (en concreto candesartán) suponía una reducción significativa de la incidencia de procesos cerebrovasculares. En todos estos estudios cabe destacar que los beneficios se obtenían con una excelente tolerabilidad clínica y, lo que es muy llamativo, con una reducción en la incidencia de nuevos casos de diabetes mellitus (en comparación con tratamiento convencional) tal como han demostrado los estudios LIFE, SCOPE y CHARM²¹, efecto este último que también puede tener implicaciones en la prevención primaria de ictus dado que este factor es uno de los factores de riesgo reconocidos de incidencia de AVC.

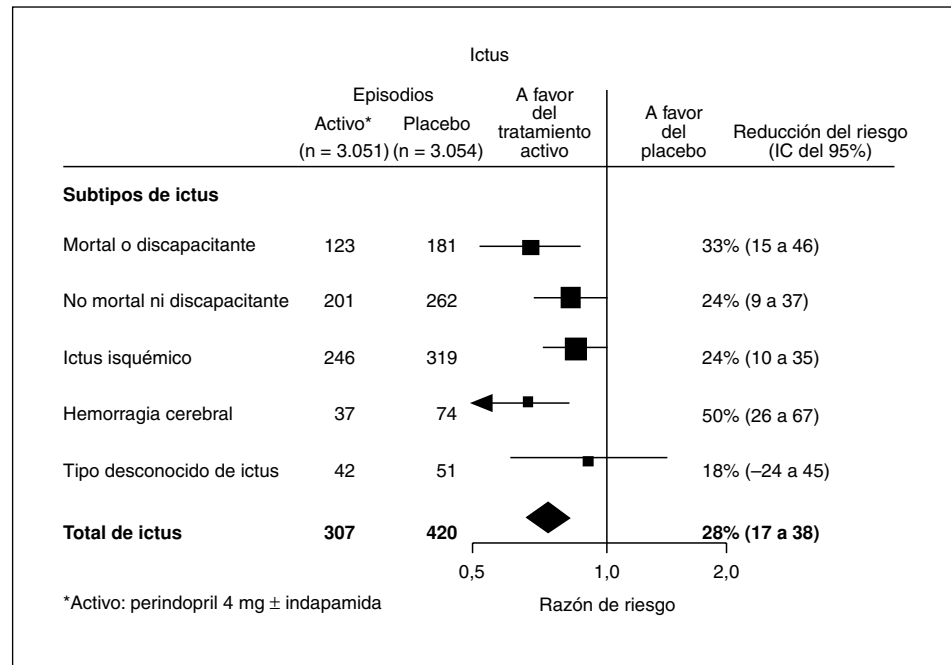
En contra de lo enunciado más arriba, en el estudio VALUE²² (estudio aleatorizado que comparaba un tratamiento basado en amlodipino con otro basado en valsartán) se observó que ambos tratamientos en general eran comparables en episodios finales: de hecho no se observaron diferencias significativas en cuanto a incidencia de AVC. Por el contrario, en otro estudio (en este caso de prevención secundaria de ictus) comparativo entre antagonistas del calcio y ARA-II (estudio MOSES)²³, y en el que se comparaban 2 estrategias terapéuticas, una basada en una dihidropiridina de duración de acción intermedia (nitrendipino), y la otra en un ARA-II (eprosartán), concluía en este caso que este último fármaco era significativamente superior al antagonista del calcio en reducción de episodios primarios en general y de ictus en particular (-25%), a pesar de que aquí sí se observó una idéntica reducción de PA en ambos brazos (véase el apartado siguiente).

Resultados acerca de la protección cerebrovascular de los estudios más recientes

Existen otros estudios de reciente publicación que requieren un comentario: el primero de ellos es el estudio ASCOT²⁴ (en su brazo de tratamiento antihipertensivo, ya que el brazo lipídico publicó sus datos mucho antes), y sus resultados han sido de una contundencia poco habitual. El estudio comparaba 2 brazos de tratamiento: uno basado en amlodipino (al que se añadía perindopril si era necesario para conseguir un control adecuado de PA) frente a otro basado en tratamiento convencional (diurético y/o bloqueador beta). Entre los resultados destaca que el ictus fatal y no fatal se redujo significativamente en un 33%, y estos resul-

tados son independientes de múltiples variables (edad, sexo, peso, enfermedad cardiovascular previa, daño orgánico basal, etc.), todo ello en el contexto de un control tensional prácticamente idéntico al final, pero persistentemente mejor en el brazo de tratamiento nuevo a lo largo de gran parte del estudio. Las implicaciones de futuro de este estudio lógicamente pueden ser muchas, dado que más que comparar 2 estrategias basadas en 2 grupos farmacológicos distintos, lo que hace este estudio es comparar 2 estrategias combinatorias distintas (una "clásica", con fármacos convencionales, y otra moderna, con fármacos de nueva generación). En apoyo de estas conclusiones (mejor protección con fármacos "nuevos") estaría un segundo estudio que merece mención; en un metaanálisis publicado en octubre de 2005 en la prestigiosa revista *The Lancet*²⁵, los autores efectuaron una revisión sistemática de los ensayos aleatorizados efectuados con el objetivo de tratar hipertensos no complicados en los que se utilizaba bloqueadores beta como primera línea de tratamiento. Los estudios incluidos fueron distribuidos en 2 grandes subgrupos: los que comparaban los bloqueadores beta con otros antihipertensivos, y los que los comparaban con placebo (o ausencia de tratamiento). Un total de 13 estudios (en los que se incluyeron 105.951 pacientes) formaron parte del primer grupo de estudios comparativos con otros antihipertensivos, mientras que otros 7 estudios pudieron incluirse en el comparativo con placebo (o no tratamiento); en este caso los pacientes fueron 27.433, y los resultados no dejan de ser sorprendentes y mover a la reflexión. En el total de estudios del primer subgrupo (recordemos, bloqueadores beta frente a otros antihipertensivos), los bloqueadores beta fueron significativamente menos eficaces en prevenir los AVC que otros antihipertensivos (un 16% menos; $p < 0,001$). Al analizar por tipo de bloqueador beta, el atenolol llevaba la peor parte; en este caso la diferencia (negativa) en la prevención de ictus llegaba al 26% ($p < 0,001$), y la diferencia en el caso de bloqueadores beta combinados con diuréticos fue de un 9% (no significativo). Al analizar el segundo subgrupo de estudios (recordemos, bloqueadores beta frente a placebo o ausencia de tratamiento), la buena noticia es la superioridad de los bloqueadores beta frente a placebo/no tratamiento; pero esta diferencia se observaba solamente en la reducción en la incidencia de ictus (un 19% menos que el comparador), sin que se observaran diferencias al analizar la incidencia de infarto de miocardio o mortalidad global (el 7 y el 5% a favor de los blo-

Figura 5. Incidencia de ictus recurrente tras tratamiento basado en perindopril en comparación con placebo. IC: intervalo de confianza. (Modificada de PROGRESS Collaborative Group³².)



queadores beta; diferencia no significativa). Los mismos autores señalan que este beneficio en la incidencia de AVC es muy inferior al que se observó en el anteriormente citado metaanálisis de Collins et al, en el que el efecto global de los antihipertensivos en esta incidencia era de un 38% comparado con placebo, lo que indica que los bloqueadores beta se quedan a la mitad de este beneficio. Quizá esta escasa capacidad protectora en prevención primaria haya sido la causa de los resultados sorprendentes de los 2 estudios anteriormente citados (LIFE y ASCOT), en los que los brazos comparadores (losartán en el primero y amlodipino en el segundo) habían sido claramente superiores al fármaco utilizado en el otro brazo, en ambos casos el atenolol.

Tratamiento de la HTA y prevención secundaria de ictus

Los datos acerca del efecto del tratamiento antihipertensivo sobre la recurrencia de ictus han sido mucho más lentos en aparecer si los comparamos con los datos descritos en prevención primaria. Un primer y aislado intento se realizó en los años setenta con el estudio de Carter²⁶ quien, con un escaso número de pacientes (99), observó una franca reducción de episodios en el brazo tratado con tiazida y alfametildopa respecto al grupo control, con una reducción del riesgo relativo de un 77%; pero el escaso número de la muestra impidió que las diferen-

cias fueran estadísticamente significativas. En un estudio posterior (HSCSG)²⁷, también basado en un diurético (asociado a alfametildopa), y también con pocos pacientes (500), tampoco se llegó a resultados significativos aunque la reducción de AVC observada fue de un 20%. Dos estudios posteriores, realizados ambos con atenolol frente a placebo (Dutch TIA²⁸ y TEST²⁹, con 1.473 pacientes en el primer estudio y cerca de 700 en el segundo), no demostraron beneficio medible, quizá en relación con lo descrito anteriormente, es decir, el escaso beneficio descrito con los bloqueadores beta (y especialmente con atenolol) en prevención de ictus. Por tanto, los estudios iniciales de prevención secundaria de ictus no fueron precisamente optimistas en exceso, bien por resultados negativos, bien por falta de significación ante resultados favorables. No fue hasta el estudio PATS³⁰, realizado esta vez con un diurético (indapamida), que no se volvieron a apreciar efectos significativamente positivos, con una reducción en la recidiva de ictus de un 29%. Nuevamente, otro estudio (de hecho un subestudio del estudio HOPE³¹) tampoco demostró beneficios en esta recurrencia al comparar ramipril con placebo en 1.000 pacientes analizados. Toda esta confusión, en la que destacaba en general la escasa entidad de los estudios, con escasos pacientes incluidos, llevó a diseñar un estudio que se ha convertido en clásico en este tema, el estudio PROGRESS³². En este ensayo aleatorizado y prospectivo, realizado en preven-

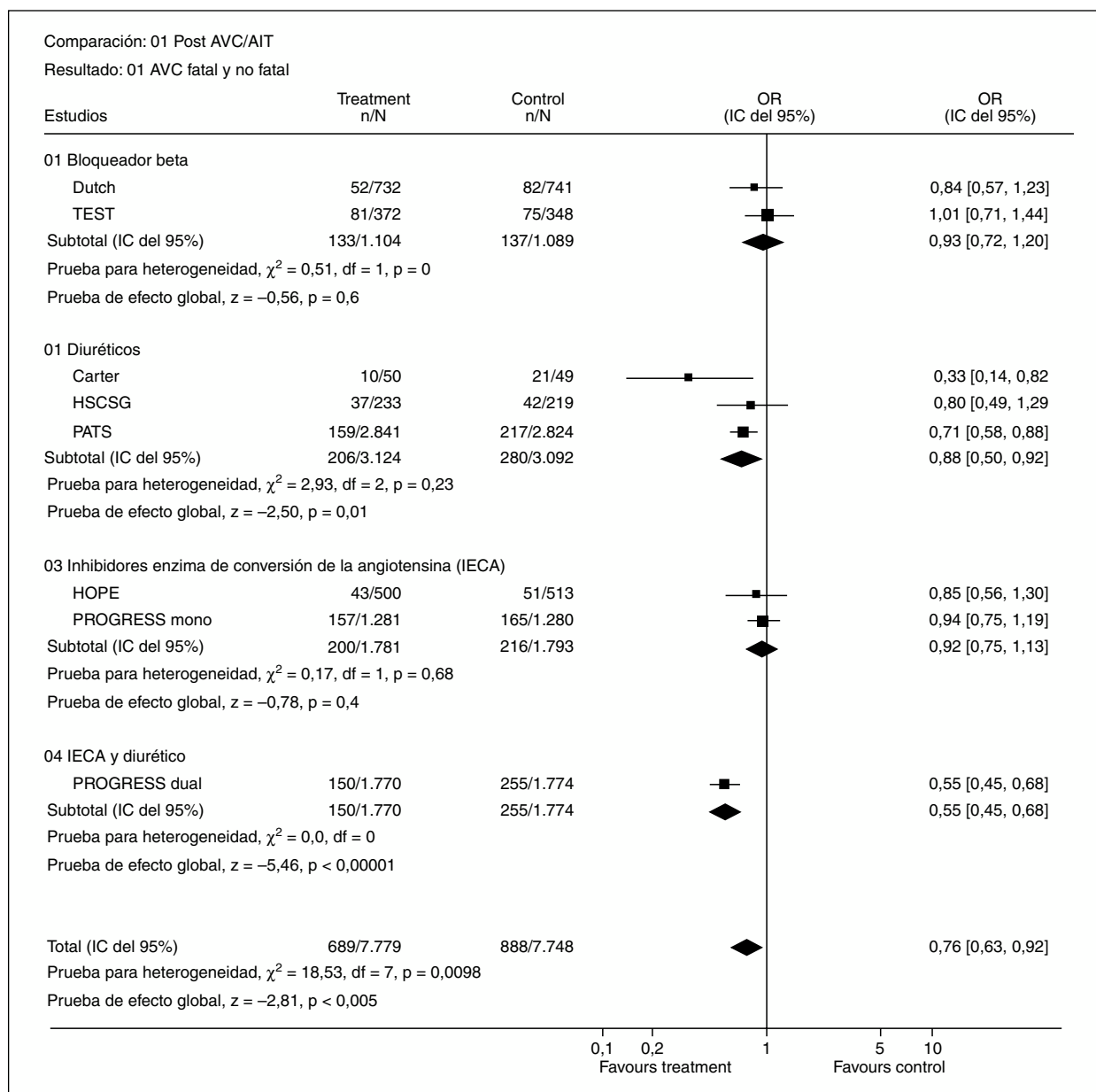
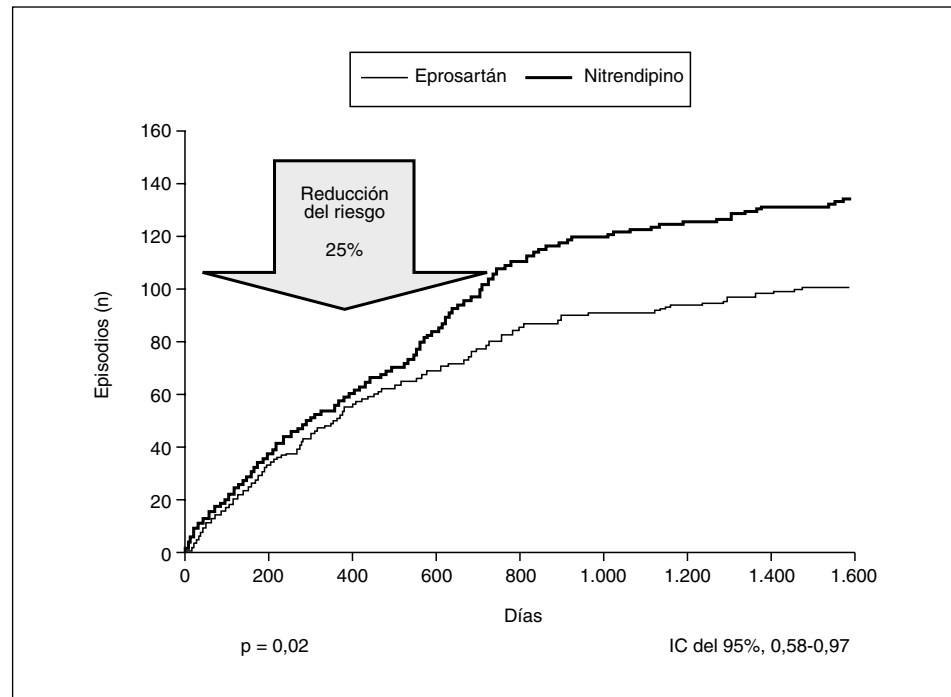


Figura 6. Influencia del tratamiento antihipertensivo según diferentes grupos farmacológicos utilizados: metaanálisis de diversos estudios de prevención secundaria de ictus. AIT: ataque isquémico transitorio. (Modificada de Rashid et al³³.)

ción secundaria (el motivo de inclusión era haber presentado previamente un episodio isquémico cerebral en pacientes no exclusivamente hipertensos, dado que la mitad no lo eran), se compararon 2 brazos terapéuticos: uno basado en un IECA (perindopril, administrado en la mitad de los pacientes aisladamente, y junto a una tiazida en la otra mitad) y otro brazo basado en placebo. Tras 4 años de seguimiento, la recurrencia de ictus se redujo en un 28% en el brazo activo, reducción que se produjo

tanto en hipertensos como en normotensos, pero que sólo alcanzó significación estadística en el caso de la combinación IECA-tiazida, y no alcanzó significación en el brazo en monoterapia con perindopril, lo que de nuevo indicó que los IECA no son el fármaco más eficaz en la prevención tanto primaria como secundaria de ictus, pero que la adición de una terapia antihipertensiva eficaz (la reducción tensional observada fue, en comparación con placebo, de 9/4 mmHg de PAS y PAD, respectivamente)

Figura 7. Incidencia de episodios cerebrovasculares fatales y no fatales (incluyendo recurrencias) en el estudio MOSES en los 2 brazos de tratamiento (eprosartán y nitrendipino). IC: intervalo de confianza. (Modificada de referencia²³.)



conseguía beneficios incuestionables (fig. 5), incluso en pacientes etiquetados de normotensos al inicio. Un metaanálisis que incluía todos los estudios arriba citados confirmó el beneficio de la reducción de PA en la prevención secundaria de ictus, y situó cuantitativamente este beneficio en una reducción del 24% de ictus fatal (fig. 6) y de un 21% de ictus no fatal³³. De todos estos estudios puede deducirse que el beneficio era evidente en los que se utilizó un diurético (solo o asociado a IECA), pero no lo era en el caso de utilizarse un IECA o un bloqueador beta (atenolol en todos los casos). Un reciente estudio, anteriormente citado (MOSES), ha venido a añadir otro grupo farmacológico al grupo de fármacos con eficacia contrastada. Este estudio, publicado en la prestigiosa revista *Stroke*, pretendía ampliar los datos acerca de la prevención secundaria de ictus tras la citada publicación del estudio PROGRESS. La hipótesis de partida era que en pacientes con un ictus previo, el tratamiento con eprosartán (un ARA-II) sería más eficaz que el nitrendipino (un antagonista del calcio dihidropiridínico) en conseguir una reducción de episodios fatales y no fatales, tanto cerebrovasculares como cardiovasculares en general. Se trataba de un estudio prospectivo, aleatorizado, controlado, multicéntrico, abierto pero con análisis ciego de los episodios (lo que se conoce como diseño PROBE). Se efectuó en un total de 1.405 hipertensos de alto riesgo (todos ellos

con un ictus previo) que se siguieron durante un tiempo promedio de 2 años y medio. El objetivo principal era una combinación de la totalidad de muertes cardiovasculares junto con el número de episodios no fatales cerebrovasculares y cardiovasculares. Los objetivos secundarios se definieron como los componentes aislados del objetivo principal. Los brazos de tratamiento estaban constituidos, respectivamente, por eprosartán 600 mg/día o nitrendipino 10 mg/día, y si no se conseguía el objetivo de PA (< 140 mmHg de PAS y < 90 mmHg de PAD), se recomendaba la adición inicial de un diurético al que luego se podía añadir un bloqueador beta seguido de un bloqueador alfa o un fármaco de acción central si no se obtenía el resultado deseado. Se desaconsejó el uso de IECA, ARA-II o antagonistas del calcio con la excepción de que hubiera una indicación clínica específica. En ambos grupos (comparables en su inicio) la PA se redujo de forma similar con ambos tratamientos, y alcanzó unos valores promedios de normotensión al finalizar el estudio. En los resultados, y ciñéndonos a la incidencia de ictus, destacaba que 206 episodios ocurrieron en el brazo eprosartán y 255 en el de nitrendipino ($p = 0,014$). Por procesos específicos, los resultados fueron los siguientes: episodios cardiovasculares, 77 frente a 101, respectivamente ($p = 0,06$), y los episodios cerebrovasculares fueron de 102 frente a 134, respectivamente ($p = 0,03$) (fig. 7), y en todos los ca-

sos el brazo eprosartán fue más beneficioso que el brazo nitrendipino. En cambio, no se observaron diferencias significativas en cuanto a casos fatales en ninguna de las categorías analizadas.

Otras intervenciones terapéuticas en la prevención de ictus

Aunque la pieza terapéutica fundamental en la prevención, tanto primaria como secundaria, del ictus es el tratamiento antihipertensivo, otras opciones terapéuticas aparecen como contrastadamente eficaces. Éstas son el uso de estatinas, la antiagregación y la anticoagulación. Nos extenderemos poco en este apartado dado que se ha cubierto más específicamente en el apartado quinto de este artículo.

Estatinas en la prevención de ictus

El tratamiento con estatinas ha demostrado ser eficaz en la disminución de la incidencia de ictus en pacientes con enfermedad coronaria, con hipercolesterolemia, seniles y en hipertensos, como también en pacientes diabéticos³⁴. Los mecanismos por los que se produce esta mejoría son múltiples, entre estos cabe apuntar: la estabilización de las placas vulnerables; los efectos pleiotrópicos, sobre todo la mejoría de la función endotelial; el incremento de la disponibilidad de óxido nítrico; las propiedades antioxidantes de las estatinas; sus acciones inmunomoduladoras o el efecto que tienen en la regulación de células progenitoras, y un largo etcétera. Quizá como ejemplo paradigmático de esta eficacia, cabe citar el reciente metaanálisis del grupo de trabajo del Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators, publicado en octubre de 2005 en *The Lancet*³⁵. Este metaanálisis prospectivo (se definieron sus objetivos antes de la publicación de los estudios individuales), cuyo objetivo obvio era incrementar el número de la muestra para poder analizar subgrupos específicos, estudió un total de 90.056 pacientes procedentes de 14 estudios aleatorizados, que se siguieron durante un promedio de 5 años. Ciñéndonos al área cerebrovascular, por cada mmol/l de colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) reducido se observó una reducción no significativa en la mortalidad por ictus (-9%), y de un 17% en la incidencia del primer ictus no fatal de cualquier tipo (prevención primaria) ($p < 0,001$). Esta reducción reflejaba una reducción del 19% de ictus no hemorrágico (presumiblemente isquémico) por cada mmol de descenso de cLDL, sin diferencias aparentes en lo referente a ictus hemorrágico (riesgo relativo positivo del 5%). Los beneficios eran significativos a partir del segundo año de se-

guimiento, pero se incrementaban en años sucesivos, y había una significativa correlación entre grado de reducción de LDL y reducción en dicha incidencia de ictus ($p = 0,009$); por cada mmol de reducción de cLDL, la incidencia de ictus disminuía en una sexta parte. Y este beneficio se extendía a diferentes puntos de partida del colesterol basal; así, el riesgo cardiovascular global disminuía en un 23% al pasar de un cLDL basal de 4 a 3, y también en un 23% al pasar de 3 a 2 mmol/l de cLDL. Todo ello se acompañaba de una tolerabilidad clínica óptima, sin incremento en la incidencia de cáncer ni en la de rabdomiólisis. Obviamente, este estudio se refiere a prevención primaria de ictus; en prevención secundaria no hay estudios específicos que analicen directamente este tipo de población; los datos que indican un beneficio proceden de subanálisis de grupos con "episodios" previos (véase más adelante). En otro riguroso metaanálisis³⁶, en este caso no prospectivo y anterior en publicación, se llega a conclusiones parecidas. En él se analizaron los datos de 58 estudios prospectivos aleatorizados en los que existían datos acerca de la incidencia de ictus. Entre los resultados (estandarizados a una reducción de 1 mmol/l de cLDL) destacaba una reducción promedio de un 20% de ictus ($p < 0,001$), reducción que era inferior en el grupo de pacientes sin episodios cardiovasculares previos (-6%) que en los que sí tenían dicho antecedente (-22%). Y en los 6 ensayos en los que se distinguía el tipo de ictus, se constató que sólo los de causa tromboembólica eran protegidos significativamente, y no lo eran los de tipo hemorrágico. De hecho, en el estudio ASCOT-LLA³⁷ (cuyo objetivo era analizar la incidencia de episodios en pacientes de alto riesgo tratados con 10 mg de atorvastatina) vuelve a constatar que con esta modesta dosis se consiguió, tras 3,3 años de seguimiento, una reducción de un 27% de ictus fatal y no fatal ($p = 0,024$). Con todos estos datos no es extraño que las directrices del ATP-III del National Cholesterol Education Program recomienden intervenir con estatinas en pacientes de alto riesgo (y todos los pacientes con un ictus previo están en esta categoría) incluso en concentraciones de cLDL aparentemente normales (en concreto, en pacientes con una concentración de cLDL ≥ 100 mg/dl), y recomiendan tratar en el caso de riesgo moderadamente alto cuando el cLDL es ≥ 130 mg/dl.

Antiagregantes en la prevención de ictus

Hoy en día se ha generalizado el uso de antiagregantes en prevención secundaria de ictus. Las razones proceden de estudios hoy ya clásicos que

establecieron el beneficio que su uso aportaba a la prevención secundaria de ictus o incluso en la prevención primaria en pacientes de alto riesgo³⁸. Un metaanálisis más reciente aporta más luz acerca de este punto. En él se incluyeron 287 estudios que englobaban a 135.000 pacientes, en los que se comparó antiagregación con control y 77.000 pacientes en los que se comparaban diferentes antiagregantes entre sí³⁹. En resumen, lo que pudo apreciarse es que en pacientes de alto riesgo el riesgo de ictus fatal se reducía en un 7% (NS), el no fatal se reducía en un 25% ($p < 0,0001$), con una reducción aún mayor del ictus isquémico (-30%; $p < 0,0001$) pero con un incremento no despreciable (y significativo) del ictus hemorrágico (+22%; $p < 0,01$). Estas proporciones eran similares al analizar a los pacientes con un ictus previo (incremento del 30% de ictus hemorrágico, descenso del 25% de ictus isquémico). Dado que la frecuencia absoluta de AVC hemorrágico era muy inferior a la de ictus isquémico (alrededor de una quinta parte), ello explica que el beneficio global es altamente positivo y significativo, sin que este riesgo real no deje de ser un factor de peso a tener en cuenta. En cuanto al efecto de antiagregantes en el ictus agudo, los resultados son similares, con un beneficio en el ictus tromboembólico (un descenso de 6,9 ictus por 1.000 pacientes tratados), mientras que el incremento de ictus hemorrágico era de 1,9 por 1.000 pacientes, con una resultante final de 5,4 pacientes protegidos por 1.000 pacientes tratados. Este estudio no es suficientemente potente para discernir cuál es la dosis de aspirina óptima, aunque la dosis establecida según los resultados oscila entre 75 y 325 mg. Otros antiagregantes se han utilizado con resultados similares (algún dato indica que el clopidogrel puede ser algo superior)⁴⁰, y la combinación de 2 antiagregantes no se ha estudiado con profundidad (hay pocos estudios apropiados, aún menos en el campo de protección cerebral) por lo que no hay una respuesta válida, aunque sí está claro que la morbilidad por hemorragia aumenta significativamente, mientras que los beneficios, si los hay, son muy marginales. Su uso en combinación sí está establecido, sin embargo, en caso de manipulaciones vasculares, siempre a corto plazo. Todos los estudios mencionados han contemplado el tratamiento de pacientes de alto riesgo o pacientes con episodios previos. El papel que la antiagregación tiene en pacientes de riesgo medio o bajo no es conocido por falta de estudios adecuados para responder a esta pregunta, por lo que la elección de esta decisión terapéutica se basará en razones más intuiti-

vas que científicas, y es necesario que el paciente participe en esta elección.

Anticoagulantes en la prevención de ictus

El uso de descoagulación está bien establecido en el tratamiento del ictus cardiogénico (sobre todo en la fibrilación auricular) o de la estenosis carotídea sintomática⁴¹. En cambio, en la prevención de la recurrencia de ictus esta opción terapéutica no se ha demostrado superior a la aspirina, por lo que no está justificado su uso con este objetivo, como tampoco lo está en prevención primaria de ictus.

Resumen y conclusiones

La prevención del ictus se basa inequívocamente en el tratamiento de la HTA. El tratamiento farmacológico de la HTA reduce intensamente el riesgo de presentar tanto un primer episodio cerebrovascular como la recidiva de ictus. Esta disminución del riesgo es, en gran parte, dependiente de la mera reducción de cifras de PA, variable que es la más estrechamente relacionada con el riesgo poblacional de ictus. De todas maneras, en la multitud de estudios de intervención efectuados puede observarse una cierta diferencia en esta protección entre distintos grupos farmacológicos, diferencias que, quizá, pueden ser parcialmente independientes del grado de control tensional. Así, al comparar grupos farmacológicos entre sí, los antagonistas del calcio y los ARA-II son los que parecen ofrecer mayor protección cerebrovascular primaria en estudios clásicos (mientras que, por el contrario, los IECA y los bloqueadores beta parecen ofrecer una menor protección). En cambio, en prevención secundaria del ictus, las mejores evidencias se disponen con el uso de diuréticos y ARA-II. De todas maneras, en estas diferencias no puede descartarse la influencia de un distinto grado de control tensional u otras variables que confunden, no analizadas, que pudieran ser el trasfondo de las significaciones observadas. A pesar de todo ello, lo que sí parece evidente es que bajar la PA es lo que supone el principal beneficio, y los beneficios son relativamente menores dependiendo de la distinta elección del grupo farmacológico. Y que, además de la HTA, no hay que olvidar que otros factores de riesgo cuentan en el cómputo final de riesgo cerebrovascular, y que su corrección también se debe tener en cuenta. En este sentido, cabe citar el estudio ASCOT-ALL, en el que la coadministración de estatinas a hipertensos de alto riesgo con colesterol total en el rango de normalidad también aportó una reducción significativa de la incidencia de ictus fatal y no fatal

(-27%), sin que este beneficio se pudiera atribuir a un diferente grado de control en los grupos de intervención. Otros estudios refuerzan este mensaje de la utilidad de las estatinas tanto en prevención secundaria como en el tratamiento de pacientes de alto riesgo. El papel que juegan en pacientes de riesgo bajo o intermedio no está establecido. Una misma opinión merecen los antiagregantes, que jugarían un papel preventivo similar al de las estatinas, mientras que los anticoagulantes sólo estarían indicados en la prevención embolígena de ictus cardiogénico o en presencia de estenosis carotídea sintomática. Por último, a todo ello cabe añadir el probable beneficio de intervenciones basadas en el estilo de vida, con la optimización de los factores de riesgo tradicionales; y aunque no hay estudios prospectivos que confirmen su eficacia, la lógica y la inducción ayudan a creer en su beneficio y obligan a recomendar su uso. Lógicamente, la combinación de estas estrategias es lo que puede conseguir una mayor eficacia preventiva. Hay incluso autores que han calculado, basándose en las evidencias existentes, el beneficio obtenible con una "polipíldora" que combinara antihipertensivos, una estatina y aspirina, y deducen que podría conseguirse una reducción en la incidencia de ictus de un 77%, y sería necesario tratar con esta estrategia combinada a 21 individuos para proteger de un ictus en 5 años de seguimiento. Aunque ello sea una ficción estadística, lo cierto es que la mejor garantía de éxito reside en una estrategia que combine estas 3 opciones terapéuticas (sobre todo en pacientes de alto riesgo), asociada a cambios de estilo de vida cuya eficacia nadie pone en duda a pesar de la falta de evidencias estrictas.

Bibliografía

- Insituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte 2002. Disponible en: <http://www.ines.es>
- Straus SE, Majumdar SR, McAlister FA. New evidence for stroke prevention. *JAMA*. 2002;288:1388-95.
- Harrington M, Kincaid, Smith P, McMichael J. Results of treatment of malignant hypertension. *Br Med J*. 1955;2:969-89.
- Hamilton M, Thompson EN, Wisniewski TKM. The role of blood pressure control in preventing complications of hypertension. *Lancet*. 1964;1:235-8.
- Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mm Hg. *JAMA*. 1967;202:1028-34.
- Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 90 through 114 mm Hg. *JAMA*. 1970;213:1143-52.
- Collins R, Peto R, MacMahon S, Herbert P, Fiebach NH, Eberlein KA, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease-part 2. Short-term reduction in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet*. 1990;335:827-39.
- Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. *Brit Med Bull*. 1994;50:272-98.
- Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Biessel JP, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet*. 2000;355:865-72.
- MacMahon S, Rodgers A. The effects of antihypertensive treatment on vascular disease: reappraisal of the evidence in 1993. *J Vasc Med Biol*. 1994;4:265-71.
- Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet*. 2000;355:253-9.
- Blood Pressure Lowering treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2003;362:1527-35.
- Messerli MH. Implications of discontinuation of doxazosin arm of ALLHAT. *Lancet*. 2000;355:863-4.
- Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet*. 1999;353:611-6.
- Staessen JA, Wang JG, Thijs L, et al. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1st March 2003. *J Hypertens*. 2003;21:1055-76.
- The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to antihypertensive treatment with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA*. 2002;288:2981-97.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345:851-60.
- Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345:861-9.
- Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofson B, et al, for the SCOPE Study Group. The Study of Cognition and prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens*. 2003;21:875-86.
- Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, De Faire U, et al. 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.
- Pfeffer MA, Swedberg K, Granger B, Held P, McMurray JJV, Michelson EL, et al, for the CHARM investigators and committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet*. 2003;362:759-66.
- Julius S, Kjeldsen SE, Weber MA, Brunner HR, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*. 2004;363:2049-22.
- Morbidity and mortality after stroke. Eprosartan Compared with nitrendipine for secondary prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke*. 2005;36:1218-26.
- Poulter NR, Wedel H, Dalilof B, Sever PS, Beevers DG, Coulfield M, et al (ASCOT investigators). Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *Lancet*. 2005;366:907-13.
- Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? *Lancet*. 2005;366:1545-53.
- Carter AB. Hypotensive therapy in stroke survivors. *Lancet*. 1970;1:1485-9.

27. Hypertension-Stroke Cooperative Study Group. Effect of antihypertensive treatment on stroke recurrence. *JAMA*. 1974;229: 409-18.
28. The Dutch TIA Trial Study Group. Trial of secondary prevention with atenolol after transient ischemic attack or nondisabling ischemic stroke. *Stroke*. 1993;24:543-8.
29. Eriksson S, Olofsson BO, Wester PO. Atenolol in secondary prevention after stroke. *Cerebrovasc Dis*. 1995;5:21-5.
30. PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med (Eng)*. 1995;108:710-7.
31. Bosch J, Yusuf S, Pogue J, Probstfield J, Díaz R, Hoeschen R, et al. Impact of ramipril and vitamin E on cerebrovascular events in the HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation) trial [abstract]. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35 Suppl 1:324.
32. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001;358:1033-41.
33. Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events. A systematic review. *Stroke*. 2003;34:2741-9.
34. Ziegenfuss B, Olsson AG. The role of statins in the prevention of ischemic stroke. *Curr Atheroscler Rep*. 2005;5:364-8.
35. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267-78.
36. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003;326: 1423-9.
37. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361:1149-58.
38. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy: I. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ*. 1994;308:81-106.
39. 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.
40. Hankey G, Sudlow C, Dunbabin DW. Thienopyridines versus aspirin to prevent stroke and other serious vascular events in patients at high risk of vascular disease? A systematic review of the evidence from randomized trials. *Stroke*. 2000;31:1779-84.
41. Chong JY, Mohr JP. Anticoagulant and platelet antiaggregation therapy in stroke prevention. *Curr Opin Neurol*. 2005;18:53-57.