



NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurologia



REVISIÓN

Guía para el tratamiento preventivo del ictus isquémico y AIT (II). Recomendaciones según subtipo etiológico

B. Fuentes (Secretaría)*, J. Gállego, A. Gil-Nuñez, A. Morales, F. Purroy, J. Roquer, T. Segura, J. Tejada, A. Lago, E. Díez-Tejedor (Coordinador) por el Comité *ad hoc* del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN: M. Alonso de Leciñana, J. Álvarez-Sabin, J. Arenillas, S. Calleja, I. Casado, M. Castellanos, J. Castillo, A. Dávalos, F. Díaz-Otero, J.A. Egido, J.C. López-Fernández, M. Freijo, A. García Pastor, F. Giló, P. Irimia, J. Maestre, J. Masjuan, J. Martí-Fábregas, P. Martínez-Sánchez, E. Martínez-Vila, C. Molina, F. Nombela, M. Ribó, M. Rodríguez-Yañez, F. Rubio, J. Serena, P. Simal y J. Vivancos [◇]

Recibido el 9 de junio de 2011; aceptado el 29 de junio de 2011

Accesible en línea el 19 de septiembre de 2011

PALABRAS CLAVE

Guía de práctica clínica;
Ictus isquémico;
Ataque isquémico transitorio;
Prevención

Resumen

Fundamento y objetivo: Actualizar las guías terapéuticas del Comité *ad hoc* del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN en el tratamiento preventivo de ictus isquémico (II) y ataque isquémico transitorio (AIT).

Métodos: Revisión de evidencias disponibles sobre la prevención del ictus isquémico y AIT en función del subtipo etiológico. Los niveles de evidencia y grados de recomendación se han basado en la clasificación del Centro de Medicina Basada en la Evidencia.

Resultados: En el II de origen aterotrombótico reducen el riesgo de recurrencias el tratamiento antiagregante y los procedimientos revascularizadores en casos seleccionados de estenosis carotídea ipsilateral (70-99%). La prevención de II de origen cardioembólico (fibrilación auricular, valvulopatías, prótesis valvulares y en infarto de miocardio con trombo mural) se basa en el uso de anticoagulantes orales. En el II de origen inusual, las terapias preventivas dependerán de la etiología; en la trombosis venosa cerebral la anticoagulación oral es eficaz.

Conclusiones: Se concluye con recomendaciones de práctica clínica en prevención de ictus isquémico y AIT adaptadas al subtipo etiológico de II que ha presentado el paciente.

© 2011 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: hplapazneuro@meditex.es (B. Fuentes).

[◇] Las filiaciones de los autores y composición del comité se relacionan en el addendum.

KEYWORDS

Guidelines;
Ischaemic stroke;
Transient ischemic
attack;
Prevention

Guidelines for the preventive treatment of ischaemic stroke and TIA (II). Recommendations according to aetiological sub-type

Abstract

Background and Objective: To update the *ad hoc* Committee of the Cerebrovascular Diseases Study Group of The Spanish Neurological Society guidelines on prevention of ischaemic stroke (IS) and Transient Ischaemic Attack (TIA).

Methods: We reviewed the available evidence on ischaemic stroke and TIA prevention according to aetiological subtype. Levels of evidence and recommendation levels are based on the classification of the Centre for Evidence-Based Medicine.

Results: In atherothrombotic IS, antiplatelet therapy and revascularization procedures in selected cases of ipsilateral carotid stenosis (70%-90%) reduce the risk of recurrences. In cardioembolic IS (atrial fibrillation, valvular diseases, prosthetic valves and myocardial infarction with mural thrombus) prevention is based on the use of oral anticoagulants. Preventive therapies for uncommon causes of IS will depend on the aetiology. In the case of cerebral venous thrombosis oral anticoagulation is effective.

Conclusions: We conclude with recommendations for clinical practice in prevention of IS according to the aetiological subtype presented by the patient.

© 2011 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Las enfermedades cerebrovasculares (ECV) constituyen la 1.^a causa de muerte en mujeres y la 3.^a en varones en España¹ y representan el mayor motivo de incapacidad. Las medidas de prevención que vamos a exponer aquí están encaminadas tanto a prevenir un primer episodio de ictus isquémico (II) como las recurrencias en aquellos pacientes que ya han sufrido algún episodio. Además tendremos que considerar también medidas destinadas a reducir el riesgo vascular global en estos pacientes². Dada la extensión de este capítulo se ha considerado conveniente publicarlo en dos partes. En una primera parte se han revisado los factores de riesgo³ y la oportunidad de su modificación para prevenir un II, y en esta segunda parte detallaremos las diferentes opciones de tratamiento preventivo según el subtipo de ictus. Las recomendaciones de cada apartado se han resumido en tablas para favorecer su exposición. Los niveles de evidencia y grados de recomendación se han basado en la clasificación del Centro de Medicina basada en la evidencia de la Universidad de Oxford⁴ (tabla 1). Para facilitar la lectura, y de acuerdo a los criterios actuales, se ha optado por incluir en la denominación de ictus isquémico al AIT. Por tanto, todas las recomendaciones recogidas en esta guía de práctica clínica se refieren a la prevención de la isquemia cerebral focal en general, sin distinciones entre infarto cerebral o AIT

Ictus isquémico asociado a arterioesclerosis de gran vaso y enfermedad de pequeño vaso (tabla 2)

Además de la modificación de los FR, se recomienda el uso de antiagregantes plaquetarios y en pacientes seleccionados endarterectomía carotídea o angioplastia transluminal percutánea.

Antiagregantes plaquetarios:

Ácido acetil salicílico (AAS)

Reduce el riesgo absoluto de ictus, IAM o muerte vascular respecto a placebo en un 13-25%⁵⁻⁷. Es un antiagregante de primera elección y la dosis recomendada es de 100-300 mg/d^{8,9}.

Clopidogrel

En pacientes con enfermedad aterosclerótica (IAM, ictus o enfermedad arterial periférica), es discretamente superior al AAS en la reducción del riesgo de ictus, IAM y muerte vascular (reducción del riesgo relativo del 8,7%), con menos hemorragias digestivas y con idéntico riesgo de neutropenia¹⁰. Subanálisis del estudio CAPRIE constataron que en pacientes con ictus previo, clopidogrel no fue más eficaz que AAS¹⁰, aunque sí lo fue en el subgrupo de pacientes con historia previa de aterosclerosis sintomática (II o IAM previos)¹¹. Estas observaciones deben considerarse con cautela ya que el estudio CAPRIE no fue diseñado para analizar subgrupos. Clopidogrel a dosis de 75 mg/d, se considera un fármaco de primera elección, especialmente en casos de intolerancia al AAS.

Triflusal

Su administración a dosis de 600 mg/d ha demostrado eficacia similar al AAS con menores complicaciones hemorrágicas¹²⁻¹⁴, considerándose también de primera elección.

Dipiridamol

Aunque reduce las recurrencias de ictus en un 18% en relación al placebo, no se usa en monoterapia ya que no tiene efecto sobre la muerte de origen vascular¹⁵.

Tabla 1 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Niveles de evidencia	Tipo de estudio en que se basa la clasificación	Grados de recomendación		
1a	Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados (con homogeneidad)	A	B (extrapolación)	D (estudios no concluyentes)
1b	Ensayo clínico aleatorizado con intervalo de confianza estrecho	A	B (extrapolación)	D (estudios no concluyentes)
2a	Revisión sistemática de estudios de cohortes (con homogeneidad)		B	C (extrapolación) D (estudios no concluyentes)
2b	Estudio de cohorte individual (incluyendo ensayo clínico aleatorizado de baja calidad, por ejemplo seguimiento inferior al 80%)		B	C (extrapolación) D (estudios no concluyentes)
3a	Revisiones sistemáticas de estudios de casos y controles (con homogeneidad)		B	C (extrapolación) D (estudios no concluyentes)
3b	Estudio de casos y controles		B	C (extrapolación) D (estudios no concluyentes)
4	Serie de casos o estudios de cohorte o caso-control de baja calidad			C D (estudios no concluyentes)
5	Opinión de expertos sin valoración crítica explícita o basada en la fisiología o fisiopatología.			D

Fuente: Adaptación de Centre for Evidence Based Medicine (CEBM)¹

Cilostazol

El estudio *Second Cilostazol Stroke Prevention Study* (CSPS2) en pacientes asiáticos con II mostró que cilostazol (100 mg/12 h) no era inferior, e incluso podría ser superior al AAS (81 mg/d) en prevención de recurrencias de ictus, con menor frecuencia de complicaciones hemorrágicas¹⁶. Un reciente meta-análisis Cochrane confirma la superioridad de cilostazol frente a AAS en la prevención de recurrencias en pacientes con II¹⁷.

Otros antiagregantes en investigación:

Sarpogrelato

Tiene una eficacia similar al AAS en la prevención secundaria de ictus con una menor tasa de complicaciones hemorrágicas¹⁸.

SCH 530348

El estudio TRA-TIMI50 ha tenido que interrumpir prematuramente el seguimiento de los pacientes con ictus por un incremento en el riesgo de hemorragias, y continúa en investigación en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad arterial periférica.

Prasugrel

Presenta una reducción significativa de episodios cardiovasculares comparados con clopidogrel en pacientes con riesgo moderado-alto de síndrome coronario agudo tratados con intervención coronaria percutánea, aunque con mayor número de complicaciones hemorrágicas mayores y con una mortalidad similar en ambos grupos¹⁹. No se recomienda su

uso en pacientes con ictus o AIT reciente y no hay ensayos de prevención secundaria de ictus.

Ticagrelor

En pacientes con síndrome coronario agudo reduce, comparado con clopidogrel, el número de IAM y de muerte vascular o de cualquier causa, pero no el número de ictus. No hay diferencias en el número global de complicaciones hemorrágicas mayores, pero sí en el porcentaje de hemorragias cerebrales fatales²⁰. No hay estudios específicos de prevención secundaria en pacientes con ictus.

Asociación de antiagregantes:

AAS y dipiridamol

Los estudios ESPS2 y ESPRIT fueron los primeros en señalar la superioridad de la combinación de AAS y dipiridamol (AAS/DPR) en la prevención de episodios vasculares frente al AAS^{21,22}, aunque la validez de estos resultados se cuestionó por problemas metodológicos. Una revisión sistemática mostró que la combinación AAS/DPR, en comparación con AAS, reduce el riesgo de un nuevo ictus no fatal en un 23%²³. Sin embargo, la comparación frente a clopidogrel en el estudio PROFESS mostró que la combinación AAS 25 mg/DPR 200 mg de liberación prolongada administrada dos veces al día no es superior a clopidogrel 75 mg/d en la prevención de recurrencias de ictus²⁴, ni en términos de recuperación funcional²⁵ o de desarrollo de deterioro cognitivo²⁶.

Tabla 2 Recomendaciones. Prevención de ictus isquémico asociado a arterioesclerosis de gran vaso y enfermedad de pequeño vaso

	Recomendaciones	Nivel de evidencia y clase de recomendación
Antiagregantes plaquetarios	-Se recomienda tratamiento con fármacos antiagregantes para prevenir recurrencias	Nivel de evidencia 1a; recomendación grado A
	-AAS (dosis 50-300 mg al día) reduce el riesgo absoluto de ictus, IAM o muerte vascular respecto a placebo, considerándose un fármaco de primera elección.	Nivel de evidencia 1a; recomendación grado A
	-Clopidogrel (75 mg/d) en pacientes con enfermedad aterosclerótica (IAM, ictus o enfermedad arterial periférica), es discretamente superior al AAS en la reducción del riesgo de ictus, IAM y muerte vascular, considerándose un fármaco de primera elección.	Nivel de evidencia 1b; recomendación grado A
	-Triflusal 600 mg/d ha demostrado eficacia similar al AAS con menores complicaciones hemorrágicas, considerándose un fármaco de primera elección.	Nivel de evidencia 1a; recomendación grado A
	-La combinación AAS (25 mg)/Dipiridamol (200 mg en liberación retardada), dos veces al día reduce el riesgo de ictus de forma similar al clopidogrel	Nivel de evidencia 1b; recomendación grado A
	-No se recomienda la combinación de AAS y clopidogrel en prevención de ictus por arterioesclerosis de gran vaso o por enfermedad de pequeño vaso	Nivel de evidencia 1b; recomendación grado A
Anticoagulantes orales	-No se recomienda la anticoagulación oral en la prevención de ictus por arterioesclerosis de gran vaso, por enfermedad de pequeño vaso, ni en la estenosis de arterias intracraneales, salvo en pacientes con intolerancia o contraindicación a antiplaquetarios o coexistencia con cardiopatía embolígena	Nivel de evidencia 1a; recomendación grado A
Endarterectomía carotídea	-Se recomienda la endarterectomía carotídea en los pacientes con estenosis carotídea ipsilateral del 70-99% que hayan presentado AIT, amaurosis fugax o IC con secuelas menores en los 6 meses anteriores y en centros con una tasa de morbimortalidad quirúrgica inferior a 6%	Nivel de evidencia 1a; recomendación grado A
	-Podría recomendarse en pacientes con estenosis 50-69%, varones con factores de riesgo y con síntomas hemisféricos recientes	Nivel de evidencia 1b; recomendación grado A
	-Estenosis inferiores a 50% no deben someterse a este tratamiento	Nivel de evidencia 1b; recomendación grado A
	-En el caso de AIT o ictus menores debería realizarse dentro de las 2 primeras semanas tras el episodio	Nivel de evidencia 1a; recomendación grado A
Angioplastia transluminal percutánea de carótida	-La angioplastia transluminal percutánea puede indicarse como alternativa a la endarterectomía carotídea en casos sintomáticos de estenosis carotídea superior al 50% por arteriografía o $\geq 70\%$ por medio de estudios no invasivos, especialmente en pacientes con alto riesgo para endarterectomía dificultades técnicas, re-estenosis tras endarterectomía, estenosis post-radioterapia, o contraindicaciones médicas como la enfermedad coronaria grave.	Nivel de evidencia 1b; recomendación grado A
Anastomosis extra-intracerebral	-No se recomienda la anastomosis extra-intra cerebral	Nivel de evidencia 1b; recomendación grado B
Tratamiento endovascular intracraneal	-En pacientes con estenosis intracraneal sintomática se recomienda tratamiento médico que incluya antiagregación plaquetaria, estatinas y modificación de factores de riesgo. No se recomienda el tratamiento endovascular.	Nivel de evidencia 2b; recomendación grado B

AAS y clopidogrel

El estudio MATCH comparó la eficacia de la combinación de AAS 75 mg/d y clopidogrel 75 mg/día (AAS/CLP) frente a clopidogrel en pacientes con antecedentes de ictus o AIT, sin mostrar beneficio con la combinación y sí un incremento significativo de riesgo hemorrágico²⁷. El estudio CHARISMA²⁸ en pacientes con enfermedad vascular clínicamente evidente o con múltiples FR tampoco consiguió mostrar mayor eficacia en reducción de ictus con AAS/CLP frente a AAS en monoterapia. Está en marcha el estudio Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes (SPS3), que entre otros objetivos trata de evaluar la eficacia de la asociación AAS/CLP en la reducción de recurrencias de ictus en pacientes con enfermedad de pequeño vaso cerebral.

Otras

Se han ensayado otras combinaciones de antiagregantes plaquetarios, incluyendo AAS/DPR/CLP, así como la combinación de AAS/CLP con inhibidores de la Gp IIb/IIIa, pero en ninguno de estos casos existen datos suficientes como para realizar recomendaciones de prevención de ictus²⁹.

Anticoagulantes orales:

El estudio SPIRIT³⁰ comparó la anticoagulación oral de alta intensidad (INR, 3,0 a 4,5) con AAS (30 mg/d) y fue interrumpido prematuramente debido a un exceso de complicaciones hemorrágicas en el grupo de anticoagulación. El estudio WARSS³¹ utilizó warfarina ajustada para un INR de 1,4 a 2,8 versus 325 mg/d de AAS, sin demostrarse diferencias a 2 años. El estudio ESPRIT concluyó que la anticoagulación oral de intensidad media (INR 2-3) no era más efectiva que AAS en la prevención secundaria de II y que el posible efecto protector se contrarrestaba por el exceso de complicaciones hemorrágicas³². Una revisión sistemática mostró que los anticoagulantes (INR hasta 2,6) no presentaban ventajas frente al tratamiento antiagregante ni en el riesgo de muerte de origen vascular ni para la mortalidad global. Además, el tratamiento anticoagulante intenso (INR 3 a 4,5) se asoció a un aumento significativo de la mortalidad total y los episodios hemorrágicos graves³³.

Los datos referentes a determinados casos particulares de ictus no cardioembólicos son:

Estenosis de arterias intracraneales

El estudio WASID en estenosis intracraneal sintomática fue interrumpido prematuramente por mayores tasas de complicaciones hemorrágicas con warfarina y sin beneficio sobre 1.300 mg/día de AAS³⁴.

Estenosis de la arteria basilar

Un análisis del estudio WASID sugirió que estos pacientes podrían beneficiarse del tratamiento anticoagulante, aunque sin diferencias significativas³⁵.

Ictus recurrentes a pesar de tratamiento antiagregante

No se ha encontrado beneficio con la anticoagulación oral en estos pacientes³⁵.

Procedimientos de intervención vascular

Estenosis de arteria carótida extracraneal

Endarterectomía carotídea

En la estenosis carotídea sintomática >70%, la endarterectomía ofrece mayor beneficio que el tratamiento médico. En el NASCET el beneficio fue de un 17% a los dos años³⁶ y de 14% a los tres años en el ECST³⁷. En las estenosis moderadas (50-69%) el beneficio de la endarterectomía carotídea es menor (reducción absoluta de riesgo 4,5% a los 5 años)³⁸ y sin beneficio significativo en las estenosis <50%^{38,39}. Por otra parte, un meta-análisis que incluye los estudios ECST y NASCET señaló mayor beneficio de la endarterectomía en varones, mayores de 75 años y si se realiza en las dos primeras semanas tras el ictus o AIT, perdiendo eficacia posteriormente⁴⁰. Actualmente se considera indicada en los pacientes con estenosis carotídea 70-99% sintomática, con expectativa de vida mayor de 5 años y tasa de morbimortalidad quirúrgica del centro inferior a 6%⁴¹⁻⁴³. En los pacientes con estenosis carotídea 50-69% sintomática se podría considerar la endarterectomía, pero teniendo en cuenta variables que pueden condicionar la relación riesgo beneficio: sexo femenino (sin claro beneficio en los ensayos clínicos); la manifestación inicial como II hemisférico (mejores resultados que la isquemia retiniana); o la presencia de una oclusión carotídea contralateral que asocia un mayor riesgo perioperatorio aunque mantiene el beneficio^{42,43}. En los pacientes con estenosis carotídea <50% está indicado el tratamiento médico sin endarterectomía⁴¹⁻⁴³.

Angioplastia transluminal percutánea

Esta técnica ha tenido buenos resultados en pacientes con displasia fibromuscular, lesiones por radioterapia o reestenosis postendarterectomía y se ha planteado como alternativa de tratamiento en la enfermedad estenosante arterioesclerótica. El estudio CAVATAS mostró resultados similares a la endarterectomía, tanto en eficacia como en seguridad⁴⁴. Los avances técnicos han introducido balones específicos de dilatación, stent y finalmente filtros de protección distal. Utilizando angioplastia carotídea y stent, el estudio SAPPHERE mostró un beneficio superior a la endarterectomía en pacientes de alto riesgo quirúrgico y con estenosis carotídea sintomática o asintomática⁴⁵. La interrupción prematura del estudio EVA-3S por un exceso de ictus o muerte a los 30 días en el grupo de angioplastia carotídea⁴⁶ y el fracaso del estudio SPACE en demostrar la no inferioridad de esta técnica frente a la endarterectomía carotídea⁴⁷, cuestionaron la angioplastia carotídea como una alternativa segura. Sin embargo, el seguimiento a largo plazo (2-4 años) ha mostrado una equivalencia en la reducción de II ipsilaterales entre ambas técnicas, si bien se insiste en la necesidad de mejorar la seguridad a corto plazo de la angioplastia carotídea con stent^{48,49}. Un meta-análisis señala que el tratamiento endovascular se asocia a un discreto incremento de ictus o muerte en los 30 días tras el procedimiento, sin diferencias significativas entre los dos grupos en las tasas de ictus incapacitante o muerte en los 30 días. Por otra parte, el tratamiento quirúrgico se asoció a un incremento significativo de paresia de nervio craneal y de IAM⁵⁰. El estudio ICSS⁵¹ mostró una diferencia de riesgo

absoluto de ictus, muerte o IAM a los 120 días del 3,3% favorable a la endarterectomía. El estudio CAVATAS⁵² mostró una mayor incidencia de ictus no perioperatorio en pacientes asignados al tratamiento endovascular (21,1%) frente a los sometidos a la endarterectomía (15,4%). Esta diferencia se observó más allá de los dos años de la randomización y podría ser explicada por la mayor incidencia de reestenosis después de la angioplastia. En el CAVATAS únicamente un pequeño grupo de pacientes fueron tratados con stent (22%). No se conoce la verdadera incidencia a largo plazo de reestenosis pos-stent. En el estudio CREST en pacientes con estenosis carotídea de alto grado sintomática (53%) y asintomática (47%) no se observaron diferencias significativas respecto al objetivo primario del estudio, pero durante el periodo periprocedimiento, hubo un mayor riesgo de ictus no incapacitante con el stent y un mayor riesgo de IAM con la endarterectomía⁵³. Un aspecto importante es que a largo plazo (cuatro años), las tasas de ictus recurrente fueron muy bajas para ambas opciones terapéuticas, lo que podría explicarse en parte por el alto porcentaje de pacientes asintomáticos incluidos. Entre los factores asociados a un mayor riesgo de ictus o muerte periprocedimiento en la angioplastia carotídea con stent destacan el sexo masculino, la edad >70 años, ictus previo y el haber presentado un ictus frente a un AIT^{48,54}.

En el caso de estenosis sintomática de arteria carótida común, la revascularización mediante angioplastia carotídea, reconstrucción arterial directa o bypass extra-anatómico se consideran opciones razonables, aunque sin evidencias que permitan establecer recomendaciones⁵⁵.

Estenosis de arteria vertebral extracraneal o de la arteria subclavia

Las indicaciones de revascularización en la estenosis de la arteria vertebral proximal son poco frecuentes ya que la arteria contralateral generalmente sufre suficiente flujo a la arteria basilar. En los casos con recurrencias a pesar del adecuado tratamiento médico, podría considerarse el tratamiento quirúrgico o endovascular, aunque no hay evidencias suficientes para hacer una recomendación en relación con éstas^{42,55}. Las opciones de cirugía incluyen la endarterectomía vertebral trans-subclavia, trasposición de la arteria vertebral a la arteria carótida común ipsilateral, y la reimplantación de la arteria vertebral con extensión mediante injerto venoso a la arteria subclavia. Con respecto al tratamiento endovascular, el único estudio aleatorizado en pacientes con estenosis de la arteria vertebral fue el CAVATAS que aleatorizó 16 pacientes a tratamiento endovascular con tratamiento médico o tratamiento médico solo⁵⁶. En los casos de isquemia cerebral en territorio cerebral posterior por estenosis de la arteria subclavia, podría considerarse la realización de un by-pass extra-anatómico carótido-subclavia en los casos de bajo riesgo quirúrgico o la angioplastia percutánea con colocación de stent en los casos de alto riesgo de complicaciones quirúrgicas⁵⁵.

Estenosis arterial intracraneal

El ensayo WASID demostró un riesgo anual de ictus del 11% a pesar del mejor tratamiento médico, y del 19% en el

subgrupo con estenosis $\geq 70\%$ ³⁴. Estos pacientes presentan un alto riesgo de recurrencia isquémica en el territorio de la arteria estenosada observado igualmente en el territorio vertebrobasilar (12% tras 1 año y 15% tras 2 años)⁵⁷. En 2005 la FDA aprobó la utilización del dispositivo wingspan, eficaz en el 96,7- 98,8% de los casos con una incidencia de complicaciones a los 30 días del 6,1-9,6%⁵⁸. En un registro Europeo el 25-30% de los pacientes presentaron reestenosis, la mayoría asintomáticas, 4,8% ictus discapacitante y mortalidad del 2,2%⁵⁹. Muy recientemente ha sido interrumpido el estudio *Stenting vs. Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis* (SAMMPRIS) que comparaba el tratamiento con angioplastia y stent wingspan asociado al tratamiento médico (modificación de factores de riesgo y combinación AAS/CLP) frente a este último en estenosis intracraneal sintomática >70% con II dentro de los primeros 30 días, tras haber reclutado 451 pacientes frente a los 764 previstos, al observar de forma significativa mejores resultados en el grupo de tratamiento médico, con menor tasa de ictus o muerte dentro de los 30 días (14% en grupo wingspan vs 5,8% del grupo de solo tratamiento médico).

Anastomosis arterial extra-intracraneal

Alrededor del 10% de los pacientes con ictus no incapacitante presentan una oclusión o estenosis de la arteria carótida interna o de la arteria cerebral media. Sus efectos podrían ser reducidos mediante la anastomosis de la rama temporal superficial de la arteria carótida externa, a un bypass extra-intracraneal, aunque el único ensayo clínico realizado fue negativo⁶⁰. Con independencia de la eficacia de esta técnica en pacientes seleccionados con aneurisma gigante de la arteria carótida interna y en la enfermedad de Moya-Moya en el sujeto joven, en la actualidad no existe indicación para la anastomosis extra-intra en la prevención de ictus⁶¹. Los resultados del ensayo clínico *Carotid Occlusion Surgery Study* presentados en la ISC 2011 no han demostrado beneficio de la cirugía a los dos años en la prevención de recurrencias de ictus debido a la baja tasa de recurrencias en el grupo no quirúrgico.

Ictus isquémico de etiología cardioembólica (tabla 3)

FA no valvular

El tratamiento actual incluye dos estrategias: la prevención de tromboembolia, basada en el uso de antitrombóticos, y el tratamiento de la propia FA considerando tanto el control de la frecuencia como del ritmo. Además, se están desarrollando nuevas terapias no farmacológicas para disminuir el riesgo de ictus en pacientes con FA no valvular⁶²⁻⁶⁴.

Anticoagulantes orales

El *European Atrial Fibrillation Trial* (EAFT) en pacientes con ictus y FA no valvular mostró una reducción de la tasa de recurrencia de II en un 66% en el grupo warfarina frente al 15% del grupo AAS (300 mg)⁶⁵. El número necesario para tratar (NNT) para evitar un ictus al año es 14 para

Tabla 3 Recomendaciones para la prevención del ictus isquémico de etiología cardioembólica

	Recomendaciones	Nivel de evidencia y clase de recomendación
Fibrilación auricular no valvular	<p>Prevención primaria</p> <ul style="list-style-type: none"> -Se recomienda anticoagulación oral en pacientes con FA no valvular y alto riesgo de ictus (CHADS ≥ 2 o CHA₂DS₂-VASc ≥ 1) -En pacientes con FA y riesgo bajo-moderado (CHADS 1 o CHA₂DS₂-VASc 1) podría indicarse tratamiento con AAS o con anticoagulantes orales. -En pacientes con FA y riesgo bajo (CHADS 0 o CHA₂DS₂-VASc 0) se recomienda tratamiento con AAS o no tratamiento. - En pacientes con indicación de tratamiento anticoagulante oral se recomienda el uso de antagonistas de la vitamina K, antagonistas de la protrombina (dabigatrán) o inhibidores del factor X (Rivaroxabán, Apixabán) -Se podría emplear la combinación de AAS y clopidogrel en pacientes con contraindicación para tratamiento con anticoagulantes orales. - Se desaconseja la combinación de AAS y warfarina <p>-El cierre percutáneo de la orejuela podría ser una alternativa a la warfarina en prevención de ictus en pacientes con contraindicaciones absoluta a los anticoagulantes orales, aunque con mayores tasas de complicaciones. y por tanto en centros adecuados con tasa de complicación baja.</p> <p>Prevención secundaria</p> <ul style="list-style-type: none"> -Se recomienda anticoagulación oral en pacientes con ictus y FA no valvular.(ver apartado prevención primaria y texto) 	<p>Nivel de evidencia 1a; recomendación clase A</p> <p>Nivel de evidencia 1a; recomendación clase A</p> <p>Nivel de evidencia 1a; recomendación clase A</p> <p>Nivel de evidencia 1b; recomendación clase A</p> <p>Nivel de evidencia 1b; recomendación clase B</p> <p>Nivel de evidencia 1b; recomendación clase A</p>
Infarto agudo de miocardio	<ul style="list-style-type: none"> -Se recomienda tratamiento anticoagulante, inicialmente con heparina y posteriormente con anticoagulantes orales en el IAM anterior con trombo detectado por imagen un mínimo de 3 meses -El tratamiento anticoagulante oral a largo plazo tras un infarto agudo de miocardio reduce el riesgo de ictus, aunque incrementa el riesgo de complicaciones hemorrágicas mayores. 	<p>Nivel de evidencia 1b; recomendación clase B</p> <p>Nivel de evidencia 1b; recomendación clase A</p>
Cardiomiopatía con insuficiencia cardiaca	<ul style="list-style-type: none"> -En pacientes con ictus e insuficiencia cardiaca el tratamiento con warfarina es superior a AAS o clopidogrel en reducción de riesgo de ictus, aunque con un poder estadístico limitado. 	<p>Nivel de evidencia 1b; recomendación clase B</p>
Valvulopatía mitral reumática	<ul style="list-style-type: none"> -Se recomienda el tratamiento anticoagulante oral en pacientes con estenosis mitral que presenten FA o embolia previa aunque el ritmo sea sinusal 	<p>Nivel de evidencia 2b; recomendación clase C</p>
Prolapso de la válvula mitral	<ul style="list-style-type: none"> -En los pacientes con ictus y prolapso de la válvula mitral se aconseja insistir en el estudio etiológico para descartar otras posibles causas, y en caso negativo, tratamiento con antiagregación plaquetaria, según las indicaciones generales de prevención de recurrencias de ictus de origen indeterminado. 	<p>Nivel de evidencia 2b; recomendación clase C</p>
Prótesis valvulares	<ul style="list-style-type: none"> -En las prótesis mecánicas la anticoagulación oral con warfarina (INR 2,5-3,5) es superior al tratamiento antiagregante plaquetario en la reducción de complicaciones tromboembólicas. -En las prótesis biológicas se recomienda anticoagulación oral durante los primeros tres meses y posteriormente antiagregación con AAS a dosis bajas. -En pacientes con prótesis valvular que presenten recurrencias de ictus a pesar del adecuado tratamiento anticoagulante, la asociación de AAS 100g/día al anticoagulante oral consigue mayor reducción del riesgo de embolias, aunque con un incremento significativo del riesgo de hemorragias. 	<p>Nivel de evidencia 2b; recomendación clase B</p> <p>Nivel de evidencia 2b; recomendación clase C</p> <p>Nivel de evidencia 2b; Recomendación clase B</p>

Tabla 3 (Continuación)

	Recomendaciones	Nivel de evidencia y clase de recomendación
Alteraciones del septo interauricular	-En pacientes con FOP aislado y no sintomático no se considera indicado el tratamiento preventivo ya que el riesgo de ictus en un portador de FOP es similar al de la población general (prevención primaria)	Nivel de evidencia 2b; Recomendación clase C
	-En pacientes con ictus que presenten FOP y en los que se sospeche un mecanismo de embolia paradójica por trombosis venosa profunda se debe administrar tratamiento anticoagulante al menos 3 meses.	Nivel de evidencia 2b; Recomendación clase C
	-En otros casos dependerá del riesgo de recurrencias estimado en función de la coexistencia del FOP con otras alteraciones que se asocian a un incremento del riesgo de recurrencias	Nivel de evidencia 2b; recomendación clase C
	-A falta de resultados de ensayos clínicos de prevención de ictus en pacientes con FOP, se considera adecuado el tratamiento antiagregante plaquetario en pacientes con ictus y FOP aislado y el tratamiento anticoagulante oral en aquellos con FOP de alto riesgo o recurrencias de ictus a pesar de tratamiento.	Nivel de evidencia 2b; recomendación clase C
	-El cierre percutáneo del FOP no es superior al tratamiento médico en la prevención de ictus, con mayores complicaciones, por lo que no se recomienda	Nivel de evidencia 1b; recomendación clase A

warfarina y 50 para AAS⁶⁶. Los antagonistas de la vitamina-K (AVK) aunque eficaces tienen importantes problemas en la práctica clínica, lo que lleva a que sean infrutilizados o con un rango terapéutico inadecuado, debido a un comienzo lento en la actuación y metabolización, al margen terapéutico estrecho, a la amplia variación de su metabolismo con numerosas interacciones con alimentos y fármacos, existencia de polimorfismos genéticos que afectan al requerimiento de dosis, la necesidad de monitorizar la coagulación de una manera regular y con frecuentes ajustes de dosis, con el coste añadido⁶². Así, solo el 10-18% de los pacientes tienen un rango de INR adecuado^{67,68}. El riesgo hemorrágico es otro grave problema de los AVK. Éste se puede minimizar tratando la HTA y monitorizando el INR⁶². Si se consigue un rango adecuado (INR 2-3), el riesgo de hemorragia cerebral es del 0,5% anual con un NNT de 200, aceptable si se compara con el NNT de 14 para evitar un ictus⁶⁶. Para valorar el riesgo/beneficio de la anticoagulación oral, se recomienda la escala de riesgo de hemorragia grave HASBLED, considerándose alto riesgo puntuaciones ≥ 3 ⁶⁹. Por otra parte, a pesar del riesgo hemorrágico, los anticoagulantes orales muestran un claro beneficio en mayores de 85 años con FA⁷⁰.

Actualmente existen nuevos fármacos anticoagulantes (inhibidores de la trombina y del factor X) que tienen la ventaja de no requerir monitorización de los niveles de INR. Dabigatrán a dosis de 110 mg/12 h ha mostrado una eficacia similar a warfarina en la reducción de ictus, con menor frecuencia de hemorragias mayores y a dosis de 150 mg/12 h es superior a warfarina en reducción de ictus con tasas similares de hemorragias⁷¹. Es un fármaco de fácil administración, con dosis fijas y que no requiere monitorización. Un análisis del subgrupo con el previo mostró unos resultados de eficacia para dabigatrán similares al estudio global con una tendencia a la superioridad frente a warfarina y con significativo menor riesgo de hemorragia intracraneal e ictus hemorrágico para las dos dosis de dabigatrán⁷². En un estudio de

coste-efectividad en pacientes mayores de 65 años y CHADS2 ≥ 2 , dabigatrán mostró ser una alternativa a warfarina en base a los precios de EE.UU.⁷³. Dabigatrán ha sido aprobado por la FDA y en Canadá, y está en trámite en Europa. Las guías europeas y las de la AHA^{63,74} equiparan dabigatrán a AVK en la prevención de ictus en pacientes con FA. Las dosis de 110 mg/12 h estarían indicada en pacientes con menor riesgo cardioembólico o con mayor riesgo hemorrágico (edad muy avanzada, HTA mal controlada, hemorragia cerebral previa, presencia en neuroimagen de leucoaraiosis o microhemorragias cerebrales, o una puntuación de la escala HASBLED ≥ 3). Las dosis de 150 mg/12 h estarían indicadas en pacientes con mayor riesgo cardioembólico o en pacientes con un rango del INR infraterapéutico a pesar de los AVK, o por otros problemas con los AVK. En prevención secundaria de ictus cardioembólico, la dosis de 150 mg/12 h sería la apropiada en pacientes con HASBLED < 3 o con recurrencias a pesar de tratamiento correcto con AVK y la dosis de 110 mg/12 h con HASBLED ≥ 3 . El estudio AVERROES⁷⁵ en pacientes con FA y contraindicación para los AVK mostró beneficio significativo de apixabán frente a AAS en la tasa anual ictus o embolia sistémica (1,6 vs 3,6%) con una tasa de hemorragias similar. El estudio ROCKET AF^{76,77} ha mostrado que rivaroxaban a dosis de 20 mg cada 24 horas no es inferior a warfarina en la prevención de ictus y embolias periféricas sin incrementar el riesgo de hemorragias. En el análisis de población en tratamiento mostraba diferencias significativa (1,71% frente a 2,16%) a favor de rivaroxaban. Otros anticoagulantes en desarrollo son edoxabán y betrixabán.

Antiagregantes plaquetarios

El estudio EAFT⁶⁵ demostró la clara superioridad del tratamiento anticoagulante oral frente a AAS 300 mg en prevención secundaria de ictus. La combinación de dos antiagregantes plaquetarios AAS 75-100 mg/CLP 75 mg en pacientes con contraindicaciones para los AVK consiguió

una reducción del riesgo de ictus del 28% en comparación con AAS (75-100 mg) en el estudio ACTIVE-A, pero con un incremento significativo en el riesgo de complicaciones hemorrágicas mayores⁷⁸. Por otra parte, el estudio ACTIVE W demostró la superioridad de la anticoagulación oral frente a la combinación AAS 75-100 mg/CLP 75 mg en la reducción de ictus, embolia sistémica, IAM y muerte vascular⁷⁹.

Combinación de anticoagulantes orales y antiagregantes plaquetarios

En los casos de embolia recurrente a pesar del correcto tratamiento anticoagulante se ha planteado de forma empírica la asociación con AAS. Sin embargo, no se han demostrado diferencias en la reducción de ictus o embolias sistémicas con la combinación de warfarina y AAS frente a warfarina sola, y sí un incremento significativo de las complicaciones hemorrágicas⁸⁰. Por otra parte, se ha observado una reducción significativa del riesgo de muerte de origen vascular, AIT, ictus no fatal y embolia sistémica, sin un incremento significativo de las complicaciones hemorrágicas con la combinación de triflusal 600 mg/día y anticoagulación de intensidad moderada⁸¹. Un análisis a largo plazo de un subgrupo de pacientes mostró la superioridad de la combinación de triflusal 600 mg/día y anticoagulante oral frente al anticoagulante sólo⁸².

Antiarrítmicos

Un análisis poshoc del estudio ATHENA⁸³ en pacientes con FA persistente o paroxística señaló que dronedarona redujo el riesgo de ictus en un 36%, independientemente del uso de tratamiento antitrombótico⁸⁴. Tras control del ritmo en pacientes con alto riesgo cardioembólico (CHADS₂ ≥ 2) se debe mantener los anticoagulantes⁸⁵. Tras la ablación la tasa de recurrencia de FA es 13% a 2 años, 21,8% a 3 años, 35% a 4 años, 46,8% a 5 años y 54,6% a 6 años, incluso pacientes que no recurren en 1 año no se pueden considerar curados pues en el seguimiento recurren un 40%⁸⁶.

Otros tratamientos farmacológicos:

La utilización de estatinas puede prevenir la aparición de FA y sus recurrencias⁸⁷. También el bloqueo del sistema renina angiotensina con fármacos IECA o ARA II muestra una reducción del riesgo de FA de novo⁸⁸.

Terapias no farmacológicas

En la mayoría de los pacientes con FA no valvular los trombos se localizan en la orejuela por lo que un posible abordaje sería la exclusión de la misma en pacientes seleccionados con contraindicación absoluta para anticoagulantes orales. En el estudio PROTECT AF, el cierre percutáneo de la orejuela no fue inferior a la warfarina en cuanto a prevención de ictus, aunque presentó mayor tasa de complicaciones periprocedimiento⁸⁹.

Otras fuentes de cardioembolia

Las evidencias en el riesgo y en las recomendaciones en la prevención de ictus por otras fuentes cardioembólicas no son tan claras como en la FA no valvular, ni tampoco en ciertas situaciones especiales.

Infarto agudo de miocardio (IAM)

El inicio precoz de heparina seguida de anticoagulantes orales ha mostrado una reducción del 1-3% en el riesgo de II y >50% en la presencia de trombos⁴². Se recomiendan anticoagulantes orales en el IAM anterior con trombo detectado por imagen un mínimo de 3 meses⁹⁰. Un meta-análisis que comparó el tratamiento anticoagulante oral asociado o no a AAS, AAS o placebo, mostró que la warfarina no redujo la mortalidad o reinfarcto, pero sí el riesgo de ictus, aunque con incremento de hemorragias mayores⁹¹.

Cardiomiopatía con insuficiencia cardíaca

En el estudio *Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart Failure trial (WATCH)*⁹² la warfarina se asoció de forma significativa a menos ictus (0,6%) que AAS (162 mg/día) o clopidogrel (75 mg/día) (2,3%). Sin embargo, el estudio no consiguió suficiente poder estadístico para aclarar que tratamiento es mejor. Se encuentra en desarrollo el estudio *Warfarin versus aspirin in Reduced Cardiac Ejection Fraction (WARCEF)*, en pacientes con FEVI ≤ 35%⁹³.

Valvulopatía mitral reumática

Se recomienda el tratamiento anticoagulante oral en pacientes con estenosis mitral que presenten FA, o embolia previa aunque el ritmo sea sinusal⁹⁴.

Prolapso de la válvula mitral

No se dispone de ensayos clínicos en pacientes con ictus y prolapso de la válvula mitral. En estos casos se aconseja insistir en el estudio etiológico para descartar otras posibles causas, y en caso negativo, tratamiento con antiagregación plaquetaria, según las indicaciones generales de prevención de recurrencias de ictus de origen indeterminado. Se administrarán anticoagulantes orales cuando exista recidiva a pesar del tratamiento con AAS o evidencia de embolia sistémica previa o FA asociada.

Prótesis valvulares

La indicación de tratamiento antitrombótico depende del tipo de prótesis y de los FR asociados. Se ha demostrado la superioridad de la warfarina frente a dos regímenes de antiagregantes plaquetarios (AAS a dosis de 650 mg/d o de 990 mg/d + dipyridamol 150-225 mg/d ó AAS 650 mg/d + pentoxifilina 800 mg/d) en la reducción de complicaciones tromboembólicas⁹⁵. En las prótesis mecánicas está indicada la anticoagulación oral, aunque pese a conseguir niveles de INR adecuados (2,5-3,5) existe un riesgo de tromboembolia del 1-2% anual. Las válvulas en posición mitral tienen mayor riesgo que las situadas en posición aórtica. Así, se recomienda un INR entre 2,5 y 3,5 para válvulas protésicas en posición mitral y menor, entre 2,0 y 3,0, para las aórticas si son prótesis bivalva o Medtronic Hall y si no coexisten los factores antes mencionados. En las prótesis biológicas se recomienda la anticoagulación oral los 3 primeros meses tras la intervención, ya que es el periodo con mayor

Tabla 4 Recomendaciones para la prevención de ictus isquémico de causa inhabitual

	Recomendaciones	Nivel de evidencia y clase de recomendación
Dissección arterial	-Se recomienda AAS durante 3-6 meses ya que presenta igual eficacia y menos complicaciones que los anticoagulantes orales	Nivel de evidencia 2a; recomendación clase B
Placas de ateroma en cayado aórtico	-Puede considerarse la anticoagulación oral (INR 2.3) o el tratamiento con AAS para prevenir las recurrencias. en pacientes con IC con ateroma del arco aórtico ≥ 4 mm -El uso de estatinas en estos pacientes podría reducir el riesgo de recurrencia de ictus	Nivel de evidencia 2b; recomendación clase B
Trombosis de venas cerebrales y senos duros	-Se recomienda mantener tratamiento con anticoagulantes orales durante: -3 meses si el factor protrombótico es transitorio -6 meses si es de bajo riesgo: déficit de proteína C o S, heterocigosis para el factor V Leiden o de la mutación G20210A de la protrombina -Indefinidamente si es de alto riesgo: déficit de antitrombina, la homocigosis del factor V -Leiden o la coexistencia de dos o más condiciones protrombóticas, y en los casos de dos o más episodios de trombosis venosa idiopática	Nivel de evidencia 2a; recomendación clase B

probabilidad de embolias (hasta que se produce la completa endotelialización de la válvula). Posteriormente se considerará la antiagregación con AAS a dosis bajas (75-100 mg) a largo plazo, siempre y cuando, el paciente no tenga FR asociados como FA, antecedente de tromboembolia, disfunción ventricular izquierda o estado de hipercoagulabilidad. En estos casos se recomienda la anticoagulación oral⁹⁴. En pacientes con prótesis valvular que presenten recurrencias de ictus a pesar del adecuado tratamiento anticoagulante, la asociación de AAS a bajas dosis (100 mg) o dipiridamol al anticoagulante oral se asocia a una mayor reducción del riesgo de embolias, aunque con un incremento significativo del riesgo de hemorragias⁹⁶.

FOP y ASA

En el FOP aislado y no sintomático no se considera indicado el tratamiento preventivo ya que el riesgo de ictus es similar al de la población general^{90,97}. En pacientes con ictus que presenten FOP y en los que se sospeche un mecanismo de embolia paradójica por trombosis venosa profunda se debe administrar tratamiento anticoagulante al menos 3 meses. En otros casos dependerá del riesgo de recurrencias estimado en función de la coexistencia del FOP con otras alteraciones que se asocian a un incremento del riesgo anual de recurrencias como un estado de hipercoagulabilidad o la coexistencia con un ASA, aspecto más debatido⁹⁸⁻¹⁰⁰. El subestudio PICSS del ensayo clínico WARSS no observó diferencias en la tasa de recurrencias en los pacientes con ictus criptogénico y FOP en tratamiento con aspirina o con anticoagulantes orales¹⁰¹. A falta de resultados de ensayos clínicos diseñados para el estudio de prevención de ictus en

pacientes con FOP, se considera adecuado el tratamiento antiagregante plaquetario en pacientes con ictus criptogénico y FOP aislado y el tratamiento anticoagulante oral en aquellos con FOP de alto riesgo o recurrencias de ictus a pesar de tratamiento. Con respecto al cierre percutáneo del FOP, los resultados del estudio CLOSURE-I¹⁰² muestran su no superioridad al tratamiento médico en la prevención de ictus, con mayor tasa de complicaciones. Continúan en marcha los estudios RESPECT y REDUCE, por tanto no se recomienda el cierre percutáneo de FOP, salvo en ensayos clínicos¹⁰³.

Infarto de causa inhabitual (tabla 4)

Se van a considerar aquí únicamente las principales etiologías en el II de causa inhabitual en nuestro medio, como la dissección arterial, estados protrombóticos, placas de ateroma en cayado aórtico, y finalmente la trombosis de senos duros.

Dissección arterial

No existen evidencias en el tratamiento de la dissección carotídea o vertebral extracraneal y el análisis de los estudios realizados con AAS o con anticoagulantes orales no demuestra diferencias significativas entre ellos¹⁰⁴⁻¹⁰⁶. Un estudio prospectivo observó mayor frecuencia de hemorragias mayores con el tratamiento antitrombótico (antiagregante [1%] o anticoagulante [2%]) que de II (0,3%)¹⁰⁴. Por tanto, a similar eficacia parece razonable utilizar el fármaco con menor riesgo hemorrágico, es decir, los antiagregantes

plaquetarios. Se considera adecuado mantener este tratamiento durante 3 a 6 meses, aunque no hay estudios que lo avalen⁴². Una revisión sistemática de casos de disección arterial carotídea o vertebral tratados con angioplastia y stent concluye que esta técnica es segura¹⁰⁷, aunque no se pueden establecer conclusiones sobre su eficacia, ya que no hay estudios comparativos con tratamiento médico.

Estados protrombóticos:

La trombosis venosa profunda es una indicación para terapia anticoagulante de corto o largo plazo, dependiendo de las circunstancias clínicas y hematológicas¹⁰⁸. Aunque hay guías para establecer recomendaciones generales en estados de hipercoagulabilidad adquiridos, no existen evidencias específicas para la prevención secundaria del ictus⁴². 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 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. El estudio APASS mostró que la presencia de anticuerpos antifosfolípidos no se asoció a un incremento del riesgo de ictus recurrente ni a una respuesta diferente al tratamiento con AAS 325 mg/día o warfarina con INR 1,4-2,8¹⁰⁹. Basándose en estos datos, en pacientes con un primer ictus isquémico y anticuerpos antifosfolípidos positivos el tratamiento preventivo a considerar podría ser AAS o anticoagulación de baja intensidad. En el caso del síndrome antifosfolípido se aconseja la anticoagulación oral para mantener INR 2-3⁴².

Placas de ateroma en cayado aórtico

Las placas de ateroma en el arco aórtico se asocian a mayor riesgo de recurrencias de ictus y de muerte, especialmente si son ≥ 4 mm o complejas (con ulceración o componentes móviles), a pesar del tratamiento con AAS o anticoagulantes orales^{110,111}. En un estudio retrospectivo el uso de estatinas se asoció de forma independiente a menor recurrencia de ictus¹¹². Se encuentra en desarrollo el Aortic Arch Related Cerebral Hazard Trial (ARCH), que compara warfarina frente a la combinación de AAS/CLP¹¹³. Puede considerarse la anticoagulación oral o el tratamiento con AAS en pacientes con II con ateroma del arco aórtico de 4 mm o más para prevenir las recurrencias¹¹⁴.

Trombosis de venas cerebrales y senos duros

Para evitar retrombosis tras el tratamiento anticoagulante en la fase inicial¹¹⁵, se aconseja mantener tratamiento con anticoagulantes orales durante al menos 3 meses¹¹⁶. La decisión de continuar o no el tratamiento a más largo plazo dependerá de si se detecta un factor protrombótico. Si éste es transitorio, se podrá suspender la anticoagulación a los 3 meses. Si es de bajo riesgo como el déficit de proteína C o S, heterocigosis para el factor V Leiden o de la mutación G20210A de la protrombina, se podrá mantener durante 6 meses. En cambio, si es de alto riesgo como déficit de antitrombina, la homocigosis del factor V Leiden o la coexistencia de dos o más condiciones protrombóticas, se aconseja

anticoagulación de forma indefinida, al igual que en los casos de dos o más episodios de trombosis venosa idiopática^{117,118}.

Ictus isquémico de etiología indeterminada

En el II 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 II de etiología indeterminada por estudio incompleto se deberá completar éste para poder iniciar el tratamiento más adecuado, y en el caso del II con varias etiologías posibles, se aplicará el tratamiento según la etiología de mayor riesgo de recurrencia y, si es posible, actuar sobre todos ellos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Addendum.

Comité *ad hoc* del Grupo de estudio de ECV de la SEN para la redacción de las Guías de actuación clínica en el ictus.

Coordinador: Exuperio Díez-Tejedor, Hospital Universitario La Paz, Madrid.

A.1. Comisión de Redacción

Exuperio Díez-Tejedor (Coord), Hospital Universitario La Paz, Madrid; Blanca Fuentes (Secretaría), Hospital Universitario La Paz, Madrid; María Alonso de Leciñana, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid; José Álvarez-Sabin, Hospital Universitario Valle de Hebron, Barcelona; Juan Arenillas, Hospital Universitario Clínico de Valladolid; Sergio Calleja, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo; Ignacio Casado, Hospital San Pedro, Cáceres; Mar Castellanos, Hospital Josep Trueta, Gerona; José Castillo, Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela; Antonio Dávalos, Hospital Universitario German Trias i Pujol, Badalona; Fernando Díaz-Otero, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid; Exuperio Díez-Tejedor, Hospital Universitario La Paz, Madrid; José Antonio Egido, Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid; Juan Carlos Fernández, Hospital Universitario Dr. Negrín, Las Palmas; Mar Freijo, Hospital Universitario de Basurto, Bilbao; Blanca Fuentes, Hospital Universitario La Paz, Madrid; Jaime Gallego, Hospital General de Navarra, Pamplona; Andrés García Pastor, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid; Antonio Gil-Núñez, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid; Francisco Gilo, Hospital Universitario La Princesa, Madrid; Pablo Irimia, Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona; Aida Lago, Hospital Universitario La Fe, Valencia; José Maestre, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada; Jaime Masjuan, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid; Joan Martí-Fàbregas, Hospital de la Santa Cruz y San Pablo, Barcelona; Patricia Martínez-Sánchez, Hospital Universitario La Paz, Madrid; Eduardo Martínez-Vila, Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona; Carlos Molina, Hospital Universitario Valle de Hebron, Barcelona; Ana Morales, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia; Floren-

tino Nombela, Hospital Universitario La Princesa, Madrid; Francisco Purroy, Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Lérida; Marc Ribó, Hospital Universitario Valle de Hebron, Barcelona; Manuel Rodríguez-Yañez, Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela; Jaime Roquer, Hospital del Mar, Barcelona; Francisco Rubio, Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona; Tomás Segura, Hospital Universitario de Albacete, Albacete; Joaquín Serena, Hospital Joseph Trueta, Gerona; Patricia Simal, Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid; Javier Tejada, Hospital Universitario de León, León; José Vivancos, Hospital Universitario La Princesa, Madrid.

A.2. Comisión de Revisión o Institucional

José Álvarez-Sabín, Hospital Universitario Valle de Hebron, Barcelona; José Castillo, Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela; Exuperio Díez-Tejedor, Hospital Universitario La Paz, Madrid; Antonio Gil-Núñez, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid; José Larracoechea, Hospital de Cruces, Bilbao; Eduardo Martínez-Vila, Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona; Jaime Masjuan, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid; Jorge Matías-Guiu, Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid; Francisco Rubio, Hospital de Bellvitge, Barcelona.

Bibliografía

- Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según causa de muerte 2006. [consultado 29 Jul 2011]. Disponible en: <http://www.ine.es/prensa/np490.pdf>.
- 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;34:2310–22.
- Fuentes B, Gallego J, Gil-Núñez A, Morales A, Purroy F, Roquer J, Segura T, Tejada J, Lago A, Díez-Tejedor E. Guía para el tratamiento preventivo del ictus isquémico y AIT (I). Actuación sobre los factores de riesgo y estilo de vida. *Neurología*. 2011. doi:10.1016/j.nrl.2011.06.002 3.
- Centre for Evidence Based Medicine. [consultado 29 Jul 2011]. Disponible en: <http://www.cebm.net/>.
- 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.
- Algra A, van Gijn J. Cumulative meta-analysis of aspirin efficacy after cerebral ischaemia of arterial origin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;66:255.
- 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.
- Algra A, van Gijn J. Aspirin at any dose above 30 mg offers only modest protection after cerebral ischaemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;60:197–9.
- Johnson ES, Lanes SF, Wentworth 3rd CE, Satterfield MH, Abebe BL, Dicker LW. A meta-regression analysis of the dose-response effect of aspirin on stroke. *Arch Intern Med*. 1999;159:1248–53.
- CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996;348:1329–39.
- Ringleb PA, Bhatt DL, Hirsch AT, Topol EJ, Hacke W. Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events Investigators. Benefit of clopidogrel over aspirin is amplified in patients with a history of ischemic events. *Stroke*. 2004;35:528–32.
- Matias-Guiu J, Ferro JM, Álvarez-Sabín J, Torres F, Jiménez MD, Lago A, 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;34:840–8.
- Culebras A, Rotta-Escalante R, Vila J, Dominguez R, Abiusi G, Famulari A, et al. Triflusal vs aspirin for prevention of cerebral infarction: a randomized stroke study. *Neurology*. 2004;62:1073–80.
- Costa J, Ferro JM, Matias-Guiu J, Álvarez-Sabín J, Torres F. Triflusal for preventing serious vascular events in people at high risk. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005:CD004296.
- De Schryver ELLM, Algra A, van Gijn J. Dipyridamole for preventing stroke and other vascular events in patients with vascular disease. *Cochrane database of Systematic reviews*. 2007;(Issue 3):CD001820.
- Shinohara Y, Katayama Y, Uchiyama S, Yamaguchi T, Handa S, Matsuoka K, et al. Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS 2): an aspirin-controlled, double-blind, randomised non-inferiority trial. *Lancet Neurol*. 2010;9:959–68.
- Kamal AK, Naqvi I, Husain MR, Khealani BA. Cilostazol versus aspirin for secondary prevention of vascular events after stroke of arterial origin. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011:CD008076.
- Shinohara Y, Nishimaru K, Sawada T, Terashi A, Handa S, Hirai S, et al. Sarpogrelate-Aspirin Comparative Clinical Study for Efficacy and Safety in Secondary Prevention of Cerebral Infarction (S-ACCESS): A randomized, double-blind, aspirin-controlled trial. *Stroke*. 2008;39:1827–33.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357:2001–15.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045–57.
- Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A, European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci*. 1996;143(1–2):1–13.
- Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A, ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367:1665–73.
- Verro P, Gorelick PB, Nguyen D. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin for prevention of vascular events after stroke or TIA: a meta-analysis. *Stroke*. 2008;39:1358–63.
- Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med*. 2008;359:1238–51.
- Bath PM, Cotton D, Martin RH, Palesch Y, Yusuf S, Sacco R, et al. Effect of combined aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel on functional outcome and recurrence in acute, mild ischemic stroke: PROFESS subgroup analysis. *Stroke*. 2010;41:732–8.
- Diener HC, Sacco RL, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et al. Effects of aspirin plus extended-release dipyridamole versus clopidogrel and telmisartan on disability and cognitive function after recurrent stroke in patients with ischaemic stroke in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PROFESS) trial: a double-blind, active and placebo-controlled study. *Lancet Neurol*. 2008;7:875–84.

27. Diener HC, Bogouslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:331–7.
28. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006;354:1706–17.
29. Geeganage C, Wilcox R, Bath PM. Triple antiplatelet therapy for preventing vascular events: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2010;8:36.
30. 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;42:857–65.
31. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2001;345:1444–51.
32. Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A, ESPRIT Study Group. Medium intensity oral anticoagulants versus aspirin after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2007;6:115–24.
33. Algra A, De Schryver EL, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing further vascular events after transient ischaemic attack or minor stroke of presumed arterial origin. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3:CD001342.
34. Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR, et al. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med*. 2005;352:1305–16.
35. Kasner SE, Lynn MJ, Chimowitz MI, Frankel MR, Howlett-Smith H, Hertzberg VS, et al. Warfarin vs aspirin for symptomatic intracranial stenosis: subgroup analyses from WASID. *Neurology*. 2006;67:1275–8.
36. 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;325:445–53.
37. 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;337:1235–43.
38. Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes RB, et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med*. 1998;339:1415–25.
39. Endarterectomy for moderate symptomatic carotid stenosis: interim results from the MRC European Carotid Surgery Trial. *Lancet* 1996; 347:1591–3.
40. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ. Carotid Endarterectomy Trialists Collaboration. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet*. 2004;363:915–24.
41. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee, ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008;25:457–507.
42. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, Albers GW, Bush RL, Fagan SC, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American heart association/american stroke association. *Stroke*. 2011;42:227–76.
43. Chaturvedi S, Bruno A, Feasby T, Holloway R, Benavente O, Cohen SN, 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.
44. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. *Lancet*. 2001;357:1729–37.
45. Gurm HS, Yadav JS, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, et al. Long-term results of carotid stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008;358:1572–9.
46. Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, Branchereau A, Moulin T, Becquemin JP, et al. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med*. 2006;355:1660–71.
47. Ringleb PA, Allenberg J, Bruckmann H, Eckstein HH, Fraedrich G, et al., SPACE Collaborative Group. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2006;368:1239–47.
48. Mas JL, Trinquart L, Leys D, Albuquer JF, Rousseau H, Viguier A, et al. Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis (EVA-3S) trial: results up to 4 years from a randomised, multicentre trial. *Lancet Neurol*. 2008;7:885–92.
49. Eckstein HH, Ringleb P, Allenberg JR, Berger J, Fraedrich G, Hacke W, et al. Results of the Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE) study to treat symptomatic stenoses at 2 years: a multinational, prospective, randomised trial. *Lancet Neurol*. 2008;7:893–902.
50. Wiesmann M, Schopf V, Jansen O, Bruckmann H. Stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in patients with carotid artery stenosis: meta-analysis of randomized trial data. *Eur Radiol*. 2008;18:2956–66.
51. Ederle J, Dobson J, Featherstone RL, Bonati LH, van der Worp HB, et al., International Carotid Stenting Study investigators. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375:985–97.
52. Ederle J, Bonati LH, Dobson J, Featherstone RL, Gaines PA, Beard JD, et al. Endovascular treatment with angioplasty or stenting versus endarterectomy in patients with carotid artery stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): long-term follow-up of a randomised trial. *Lancet Neurol*. 2009;8:898–907.
53. Brott TG, Hobson 2nd RW, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W, et al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2010;363:11–23.
54. Stingle R, Berger J, Alfke K, Eckstein HH, Fraedrich G, Allenberg J, et al. Clinical and angiographic risk factors for stroke and death within 30 days after carotid endarterectomy and stent-protected angioplasty: a subanalysis of the SPACE study. *Lancet Neurol*. 2008;7:216–22.
55. Brott TG, Halperin JL, Abbara S, Bacharach JM, Barr JD, Bush RL, et al. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS AT Guideline on the Management of Patients With Extracranial Carotid and Vertebral Artery Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Stroke Association, American Association of Neuroscience Nurses, American Association of Neurological Surgeons, American College of Radiology, American Society of Neuroradiology, Congress of Neurological Surgeons, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology,

- Society of NeuroInterventional Surgery, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery. *Stroke*. 2011;42:e420–463.
56. Coward LJ, McCabe DJ, Ederle J, Featherstone RL, Clifton A, Brown MM, CAVATAS Investigators. Long-term outcome after angioplasty and stenting for symptomatic vertebral artery stenosis compared with medical treatment in the Carotid And Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomized trial. *Stroke*. 2007 May;38:1526–30.
 57. Kasner SE, Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, et al. Predictors of ischemic stroke in the territory of a symptomatic intracranial arterial stenosis. *Circulation*. 2006;113:555–63.
 58. Fiorella D, Levy EI, Turk AS, Albuquerque FC, Niemann DB, Aagaard-Kienitz B, et al. US multicenter experience with the wingspan stent system for the treatment of intracranial atheromatous disease: periprocedural results. *Stroke*. 2007;38:881–7.
 59. Kurre W, Berkefeld J, Brassel F, Bruning R, Eckert B, Kamek S, et al. In-hospital complication rates after stent treatment of 388 symptomatic intracranial stenoses: results from the INTRASTENT multicentric registry. *Stroke*. 2010;41:494–8.
 60. The EC/IC Bypass Study Group. Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke. Results of an international randomized trial. *N Engl J Med*. 1985;313:1191–200.
 61. Fluri F, Engelter S, Lyrer P. Extracranial-intracranial arterial bypass surgery for occlusive carotid artery disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010:CD005953.
 62. Gil Nunez A. Advances in the prevention of cerebral ischaemia due to atrial fibrillation]. *Neurologia*. 2010;25:401–8.
 63. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, et al., European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31:2369–429.
 64. Wann LS, Curtis AB, January CT, Ellenbogen KA, Lowe JE, Estes 3rd NA, et al. ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Updating the 2006 Guideline): A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011;123:1144–50.
 65. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet*. 1993;342:1255–62.
 66. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146:857–67.
 67. Samsa GP, Matchar DB, Goldstein LB, Bonito AJ, Lux LJ, Witter DM, et al. Quality of anticoagulation management among patients with atrial fibrillation: results of a review of medical records from 2 communities. *Arch Intern Med*. 2000;160:967–73.
 68. Gladstone DJ, Bui E, Fang J, Laupacis A, Lindsay MP, Tu JV, et al. Potentially preventable strokes in high-risk patients with atrial fibrillation who are not adequately anticoagulated. *Stroke*. 2009;40:235–40.
 69. Pisters R, Lane A, Nieuwlaet R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138:1093–100.
 70. Singer DE, Chang Y, Fang MC, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2009;151:297–305.
 71. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139–51.
 72. Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Wallentin L, Reilly PA, Yang S, et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol*. 2010;9:1157–63.
 73. Freeman JV, Zhu RP, Owens DK, Garber AM, Hutton DW, Go AS, et al. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2011;154:1–11.
 74. Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA, Estes M, Ezekowitz MD, Jackman WM, January CT, Lowe JE, Page RL, Slotwimer DJ, Stevenson WG, Tracy CM. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused update on the management of patients with atrial fibrillation (update on dabigatran): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice Guidelines. *Circulation*. 2011;123:104–23.
 75. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, et al., the AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364:806–17.
 76. ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. *Am Heart J*. 2010;159:340–7.
 77. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883–91.
 78. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, et al., ACTIVE Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009 May 14;360:2066–78.
 79. Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, et al., ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367:1903–12.
 80. Gorelick PB. Combining aspirin with oral anticoagulant therapy: is this a safe and effective practice in patients with atrial fibrillation? *Stroke*. 2007;38:1652–4.
 81. Perez-Gomez F, Alegria E, Berjon J, Iriarte JA, Zumalde J, Salvador A, et al. Comparative effects of antiplatelet, anticoagulant, or combined therapy in patients with valvular and nonvalvular atrial fibrillation: a randomized multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1557–66.
 82. Bover R, Pérez-Gómez F, Maluenda MP, Asenjo S, Pérez-Saldana R, Igea A, et al., Long-term follow-up of atrial fibrillation patients in the NASPEAF study. Prospective evaluation of different antiplatelet treatments. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:992–1000.
 83. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;360:668–78.
 84. Connolly SJ, Crijns HJ, Torp-Pedersen C, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, et al. Analysis of stroke in ATHENA: a placebo-controlled, double-blind, parallel-arm trial to assess the efficacy of dronedarone 400 mg BID for the prevention of cardiovascular hospitalization or death from any cause in patients with atrial fibrillation/atrial flutter. *Circulation*. 2009;120:1174–80.
 85. Natale A, Raviele A, Arentz T, Calkins H, Chen SA, Haissaguerre M, et al. Venice Chart international consensus

- document on atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007;18:560–80.
86. Bertaglia E, Tondo C, De Simone A, Zoppo F, Mantica M, Turco P, et al. Does catheter ablation cure atrial fibrillation? Single-procedure outcome of drug-refractory atrial fibrillation ablation: a 6-year multicentre experience. *Europace.* 2010;12:181–7.
 87. Fauchier L, Pierre B, de Labriolle A, Grimard C, Zannad N, Babuty D. Antiarrhythmic effect of statin therapy and atrial fibrillation a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:828–35.
 88. Schaer BA, Schneider C, Jick SS, Conen D, Osswald S, Meier CR. Risk for incident atrial fibrillation in patients who receive antihypertensive drugs: a nested case-control study. *Ann Intern Med.* 2010;152:78–84.
 89. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2009;374:534–42.
 90. Becker RC, Meade TW, Berger PB, Ezekowitz M, O'Connor CM, Vorchheimer DA, et al. The primary and secondary prevention of coronary artery disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008;133(6 Suppl):776S–814S.
 91. Haq SA, Heitner JF, Sacchi TJ, Brenner SJ. Long-term effect of chronic oral anticoagulation with warfarin after acute myocardial infarction. *Am J Med.* 2010;123:250–8.
 92. Massie BM, Collins JF, Ammon SE, Armstrong PW, Cleland JG, Ezekowitz M, et al. Randomized trial of warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with chronic heart failure: the Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart Failure (WATCH) trial. *Circulation.* 2009;119:1616–24.
 93. Pullicino P, Thompson JL, Barton B, Levin B, Graham S, Freudenberger RS, et al. Warfarin versus aspirin in patients with reduced cardiac ejection fraction (WARCEF): rationale, objectives, and design. *J Card Fail.* 2006;12:39–46.
 94. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, De Leon Jr AC, Faxon DP, Freed MD, et al. focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 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 (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:e1–142.
 95. Mok CK, Boey J, Wang R, Chan TK, Cheung KL, Lee PK, et al. Warfarin versus dipyridamol-aspirin and pentoxifylline-aspirin for the prevention of prosthetic heart valve thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. *Circulation.* 1985;72:1059–63.
 96. Little SH, Massel DR. Antiplatelet and anticoagulation for patients with prosthetic heart valves. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;CD003464.
 97. Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, Jin Z, Homma S. Patent foramen ovale and the risk of ischemic stroke in a multiethnic population. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:797–802.
 98. Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology.* 2000;55:1172–9.
 99. Mas JL, Arquizan C, Lamy C, Zuber M, Cabanes L, Derumeaux G, et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med.* 2001;345:1740–1746.
 100. Serena J, Marti-Fabregas J, Santamarina E, Rodriguez JJ, Perez-Ayuso MJ, Masjuan J, et al. Recurrent stroke and massive right-to-left shunt: results from the prospective Spanish multicenter (CODICIA) study. *Stroke.* 2008;39:3131–6.
 101. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation.* 2002;105:2625–31.
 102. Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, Mauri L, Adams H, Albers GW, et al. Study Design of the CLOSURE I Trial: A Prospective, Multicenter, Randomized, Controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of the STARFlex Septal Closure System Versus Best Medical Therapy in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack Due to Presumed Paradoxical Embolism Through a Patent Foramen Ovale. *Stroke.* 2010;41:2872–83.
 103. O'Gara PT, Messe SR, Tuzcu EM, Catha G, Ring JC, American Heart Association. Percutaneous device closure of patent foramen ovale for secondary stroke prevention: a call for completion of randomized clinical trials: a science advisory from the American Heart Association/American Stroke Association and the American College of Cardiology Foundation. *Circulation.* 2009;119:2743–7.
 104. Georgiadis D, Arnold M, von Buedingen HC, Valko P, Sarikaya H, Rousson V, et al. Aspirin vs anticoagulation in carotid artery dissection: a study of 298 patients. *Neurology.* 2009;72:1810–5.
 105. Lyrer P, Engelter S. Antithrombotic drugs for carotid artery dissection. *Stroke.* 2004;35:613–4.
 106. Menon R, Kerry S, Norris JW, Markus HS. Treatment of cervical artery dissection: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79:1122–7.
 107. Pham MH, Rahme RJ, Arnaout O, Hurley MC, Bernstein RA, Batjer HH, et al. Endovascular stenting of extracranial carotid and vertebral artery dissections: a systematic review of the literature. *Neurosurgery.* 2011;68:856–66.
 108. Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, Rosenberg Y, Eby CS, Deitcher SR, et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2003;348:1425–34.
 109. Levine SR, Brey RL, Tilley BC, Thompson JL, Sacco RL, Sciacca RR, et al. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *JAMA.* 2004;291:576–84.
 110. Kronzon I, Tunick PA. Aortic atherosclerotic disease and stroke. *Circulation.* 2006;114:63–75.
 111. Di Tullio MR, Russo C, Jin Z, Sacco RL, Mohr JP, Homma S, et al. Aortic arch plaques and risk of recurrent stroke and death. *Circulation.* 2009;119:2376–82.
 112. Tunick PA, Nayar AC, Goodkin GM, Mirchandani S, Francescone S, Rosenzweig BP, et al. Effect of treatment on the incidence of stroke and other emboli in 519 patients with severe thoracic aortic plaque. *Am J Cardiol.* 2002;90:1320–5.
 113. 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;3:408–14.
 114. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey Jr DE, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:e27–129.
 115. Stam J, de Bruijn SF, deVeber G. Anticoagulation for cerebral sinus thrombosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002; Issue 4. Art. No.: CD002005.

116. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):454S–545S.
117. Einhaupl K, Stam J, Bousser MG, De Bruijn SF, Ferro JM, Martinelli I, et al. EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis in adult patients. *Eur J Neurol*. 2010;17:1229–35.
118. Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown Jr RD, Bushnell CD, Cucchiara B, Cushman M, deVeber G, Ferro JM, Tsai FY. American Heart Association Stroke Council and the Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42:1158–92.

Bibliografía adicional

Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldes M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 15;365(11):981-92.

Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, Turan TN, Fiorella D, Lane BF, Janis LS, Lutsep HL, Barnwell SL, Waters MF, Hoh BL, Hourihane JM, Levy EI, Alexandrov AV, Harrigan MR, Chiu D, Klucznik RP, Clark JM, McDougall CG, Johnson MD, Pride GL Jr, Torbey MT, Zaidat OO, Rumboldt Z, Cloft HJ; SAMMPRIS Trial Investigators. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med*. 2011 Sep 15;365(11):993-1003.