



CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



REVISIÓN

Prevención secundaria del ictus isquémico no cardioembólico



Pedro Armario^{a,b,*}, Xavier Pinto^c, Cristina Soler^d y Pere Cardona^e

^a Servicio de Atención Integrada Riesgo Vascular, Hospital Moisès Broggi-Consorci Sanitari Integral, Sant Joan Despí, Barcelona, España

^b Servicio de Medicina Interna, Hospital Moisès Broggi-Consorci Sanitari Integral, Sant Joan Despí, Barcelona, España

^c Tratamiento de la Dislipemia en la Prevención Secundaria del Ictus, Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Bellvitge, l'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^d Unidad de Lípidos i Arteriosclerosis, Servicio de Medicina Interna, Hospital de Sta Caterina, Salt, Girona, España

^e Unidad de Ictus y Enfermedades Cerebrovasculares, Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Bellvitge, l'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

Recibido el 6 de noviembre de 2014; aceptado el 16 de enero de 2015

Disponible en Internet el 12 de marzo de 2015

PALABRAS CLAVE

Prevención
secundaria ictus;
Factores de riesgo
cardiovascular;
Ictus isquémico

KEYWORDS

Secondary prevention
stroke;

Resumen Los pacientes con ictus presentan un elevado riesgo de sufrir nuevas recurrencias o aparición de otros episodios cardiovasculares o de mortalidad cardiovascular.

Se estima que un porcentaje elevado de ictus isquémicos no cardioembólicos pueden ser prevenido mediante un adecuada modificación del estilo de vida (dieta y ejercicio), reducción de la presión arterial (PA) con medicación antihipertensiva, antiagregantes plaquetarios, estatinas y reducción del consumo elevado de alcohol. Desgraciadamente el grado de control de los distintos factores de riesgo en la prevención secundaria del ictus es muy bajo. Las guías de práctica clínica, muestran recomendaciones claras, con sus correspondientes niveles de evidencia, pero solo si se implementan de un forma general conseguirán una mejor prevención primaria y secundaria del ictus.

© 2014 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Secondary prevention of ischemic non cardioembolic stroke

Abstract Stroke patients are at high risk for recurrence or new occurrence of other cardiovascular events or cardiovascular mortality. It is estimated that a high percentage of

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: parmario@csi.cat, parmariog@gmail.com (P. Armario).

Cardiovascular risk factors; Ischaemic stroke

non-cardioembolic ischemic stroke can be prevented by a suitable modification of lifestyle (diet and exercise), reducing blood pressure (BP) with antihypertensive medication, platelet aggregation inhibitors, statins and high intake reducing consumption of. Unfortunately the degree of control of the different risk factors in secondary prevention of stroke is low. The clinical practice guidelines show clear recommendations with corresponding levels of evidence, but only if implemented in a general way they will get a better primary and secondary stroke prevention. © 2014 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El ictus es la tercera causa más frecuente de mortalidad, después del cáncer y de la enfermedad cardíaca, tanto en los países desarrollados como en los países en vías de desarrollo¹. En España, el ictus representa la primera causa de mortalidad en las mujeres y la segunda en los hombres, siendo una causa importante de incapacidad, y por otra parte, uno de los factores que contribuye al desarrollo de alteración de la función cognitiva y demencia².

Los pacientes con ictus presentan un elevado riesgo de sufrir nuevos episodios cardiovasculares, incluyendo la recurrencia del ictus, y de mortalidad cardiovascular. El riesgo medio anual de padecer una recurrencia tras un episodio inicial de ictus isquémico o AIT es aproximadamente del 3-4%, aunque el riesgo individual viene determinado por distintos factores como la edad, comorbilidad y adherencia al tratamiento³. En un amplio estudio observacional⁴ en el que se estudió el riesgo de ictus recurrente, infarto de miocardio, mortalidad vascular o total después de un ictus, se observó que el riesgo acumulativo de ictus recurrente fue del 5% a los 6 meses, y del 8% al año, el riesgo de mortalidad cardiovascular del 14,8 y 17,1%, y el de mortalidad total del 20,6 y 24,5%, respectivamente. Posteriormente, Mohan et al.⁵ han publicado los resultados de una revisión sistemática y metaanálisis, con inclusión de 13 estudios y 9.115 pacientes que sobrevivieron al ictus, y han mostrado también un elevado riesgo acumulado de recurrencia del ictus: 11,1% al año, 26,4% a los 5 años y 39,2% a los 5 años. Es especialmente importante implantar medidas de prevención, porque se ha observado que los ictus recurrentes tienen peor pronóstico, con una mayor mortalidad hospitalaria y una menor frecuencia de ausencia de limitación al alta⁶.

Los factores de riesgo de ictus incluyen los no modificables, como la edad, que dobla el riesgo de ictus por cada década sucesiva a partir de los 55 años, y la historia familiar, y los modificables, que son fundamentalmente la hipertensión arterial (HTA), la diabetes mellitus, el tabaquismo, o el elevado consumo de alcohol. Se estima que un porcentaje elevado de ictus puede ser prevenido mediante un adecuado uso de medidas preventivas: modificación del estilo de vida (dieta y ejercicio), reducción de la presión arterial (PA) con medicación antihipertensiva, antiagregantes plaquetarios, estatinas y reducción del consumo elevado consumo de alcohol^{3,7-9}. Desgraciadamente el grado de control de los distintos factores de riesgo en la prevención secundaria del ictus es muy bajo. Estudios llevados a cabo en nuestro país han mostrado un grado de control de los principales factores de riesgo menor del 10% en pacientes que han sufrido

un ictus^{10,11}. Los datos del EUROASPIRE III¹² no son tampoco muy alentadores, pues en un total de 881 pacientes con una media de edad de 66 años, que habían sufrido un ictus y que fueron entrevistados a los 550 días, un 17,6% continuaban fumando, un 35,5% presentaban un índice de masa corporal $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ un 62,4% presentaban elevación de la PA y un 75,5% elevación de los niveles de colesterol LDL (cLDL). A pesar de que un 87,2% recibían medicación antihipertensiva y un 84,4% eran tratados con estatinas, el porcentaje de pacientes que alcanzaron la meta terapéutica fue del 34,3 y 34,4% respectivamente.

Tratamiento de la hipertensión arterial en la prevención secundaria del ictus isquémico

La HTA es el factor más importante susceptible de intervención: su relación con el riesgo de sufrir eventos cardiovasculares ha sido bien establecida en diversos estudios poblacionales así como en estudios de intervención¹³⁻¹⁵. Los mecanismos etiopatogénicos por los que la HTA provoca patología cerebrovascular son diversos, complejos y no completamente aclarados. Los últimos estudios ponen de manifiesto la importancia no solo del valor de la PA *per se*, sino de su variabilidad¹⁶, la cual podría ser modificada de forma diferente según el fármaco o esquema terapéutico antihipertensivo utilizado¹⁷.

Estudios observacionales han demostrado que la relación de la elevación de la PA con el riesgo de morbimortalidad cardiovascular es de tipo continua a partir de niveles de PA por encima de 115/75 mmHg. Un estudio llevado a cabo en nuestro país ya observó hace más de 2 décadas que una mejoría notable en el control de la HTA a nivel poblacional¹⁸ se tradujo en una reducción en la mortalidad por ictus¹⁹. Más recientemente se ha observado una relación entre los niveles de PA y grado de control de la HTA con la mortalidad por ictus, siendo esta inferior en países como EE. UU. y Canadá respecto a España y otros países europeos en los que las tasas de control de la HTA fueron más bajas²⁰. Un estudio llevado a cabo en España²¹ también mostró una asociación entre el distinto grado de control de la HTA y la prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda en las diferentes zonas de España, con la mortalidad por ictus.

Diversos estudios observacionales y ensayos clínicos han mostrado un beneficio del tratamiento antihipertensivo, iniciado tras la fase aguda, en la prevención secundaria del ictus²². Dos revisiones sistemáticas^{23,24} de los distintos ensayos clínicos mostró que diversos fármacos antihipertensivos produjeron una reducción en la recurrencia del

ictus y otros episodios cardiovasculares, y que la magnitud de la reducción en el riesgo de ictus estaba relacionada con la reducción de la PA sistólica (Recomendación clase I, nivel de evidencia A).

En la [tabla 1](#) se resumen los ensayos clínicos con asignación aleatoria de los pacientes y un seguimiento medio de 2-5 años, con grupo control con placebo, o en los que se han comparado distintos fármacos o esquemas terapéuticos antihipertensivos, y que han sido llevados a cabo en pacientes que han padecido un ictus o AIT²⁵⁻³². Según los resultados de los estudios DUTCH²⁵ y TEST²⁶ y una revisión sistemática de la Cochrane³³, no se recomienda el uso de los betabloqueantes como fármacos de primera línea para la prevención de la recurrencia del ictus. Basados en los resultados del estudio PROGRESS^{29,30}, el uso de una combinación de inhibidor de la ECA y diurético (indapamida) mostró una reducción significativa de la recurrencia del ictus, pero la evidencia global es insuficiente para sustentar la superioridad de algunos antihipertensivos sobre otros en la prevención secundaria del ictus³⁴. Para una mayor información sobre los distintos ensayos clínicos aleatorizados con tratamiento antihipertensivo para la prevención secundaria del ictus remitimos a una excelente revisión reciente sobre el tema³⁵.

Grado de reducción de la presión arterial en la prevención secundaria del ictus isquémico: meta terapéutica

Respecto al tratamiento antihipertensivo en la prevención secundaria del ictus isquémico quedarían 2 temas por resolver. El primero es cuándo iniciar o reintroducir el tratamiento antihipertensivo tras el ictus, que debe hacerse en general al cabo de unos días³⁶ tras la fase aguda del ictus. No obstante, se ha de individualizar en cada caso según el tipo ictus y su grado de extensión y evolución clínica, pudiéndose valorar la reintroducción del tratamiento a partir de las primeras 24 horas³ excepto en aquellas situaciones, como el uso de tratamiento fibrinolítico, elevación importante de la PA o complicaciones vitales asociadas en que sea necesario un tratamiento precoz de la elevación tensional³⁷.

El segundo tema por resolver es conocer el grado de reducción de la PA tras la fase aguda del ictus³⁸, pues un descenso de la PA sistólica por debajo de 130 mmHg no parece estar indicado en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida³⁹. En el estudio SPS3⁴⁰ se compararon 2 objetivos terapéuticos para la PA sistólica: 130-149 mm Hg frente a una PA sistólica < 130 mm Hg en pacientes con infarto lacunar reciente confirmado por resonancia magnética nuclear (RMN). Se observó una reducción no significativa (HR 0,81, IC 95% 0,64-1,03) en la tasa de recurrencia total del ictus, siendo significativa la reducción de ictus hemorrágicos. No obstante, estos datos no pueden ser extrapolados a otros infartos cerebrales más extensos. Un estudio muy reciente ha mostrado que un descenso intenso de la PA sistólica (< 120 mmHg) se asoció a un peor pronóstico a los 5 años de seguimiento⁴¹.

Por lo que respecta a la prevención secundaria del ictus tras haber padecido un infarto lacunar, diversos artículos de

opinión han mostrado opiniones contradictorias sobre cuál debería ser la meta de la terapéutica antihipertensiva^{42,43}.

Siguiendo las recomendaciones de las guías más recientes³, el objetivo terapéutico es reducir la PA sistólica a < 140 mm Hg y la PA diastólica a < 90 mm Hg (Recomendación clase IIa, nivel de evidencia B). Para los pacientes con infarto lacunar reciente, podría ser razonable reducir la PA sistólica a < 130 mm Hg (Recomendación clase IIb, nivel de evidencia B). En caso de presencia de oclusión o estenosis carotídea o intracraneal severa, podría estar indicado mantener cifras de PA por encima de estos límites, individualizando en cada caso, dado el riesgo de provocar isquemia transitoria por baja perfusión.

Tratamiento de la dislipemia en la prevención secundaria del ictus

Un 25-30% de los ictus corresponden a recurrencias de la enfermedad⁷ lo cual puede explicarse en parte por la elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y el control deficiente de los mismos. En una serie se observó que casi la mitad de los pacientes con ictus isquémico no eran tratados con estatinas, y solo una tercera parte de ellos tenían el cLDL dentro de los objetivos terapéuticos¹². El exceso de colesterol y de cLDL se asocia a un mayor riesgo de ictus isquémico^{44,45}, al igual que el exceso de triglicéridos y el déficit de colesterol HDL (c-HDL)^{46,47}. Así mismo, en los análisis agrupados de los datos de los ensayos clínicos con estatinas en pacientes con enfermedad coronaria se ha observado que el tratamiento de la hipercolesterolemia con estos fármacos disminuye el riesgo de ictus y que cuanto mayor es la disminución del colesterol, mayor es la disminución del riesgo⁴⁸.

Las evidencias sobre el efecto preventivo del tratamiento con estatinas en los pacientes con ictus isquémico son más limitadas, pero también concluyentes. En el Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Level (SPARCL)⁴⁹ se trataron 4.731 personas con ictus o AIT, sin enfermedad coronaria y con un cLDL entre 100-190 mg/dL (2,6-4,9 mmol/L) con atorvastatina 80 mg/día o placebo durante casi 5 años. El riesgo de ictus mortal o no mortal disminuyó un 16% (HR 0,84; IC 95% 0,71-0,99; $p=0,03$) y el número de pacientes que sería necesario tratar durante 5 años para evitar un episodio de ictus fue de 45. El riesgo de padecer un episodio de enfermedad cardiovascular disminuyó en mayor medida, un 20% (HR 0,80; IC 95% 0,69-0,92; $p=0,002$), que el riesgo de ictus, lo que podría atribuirse a la alta prevalencia de coronariopatía subclínica que suelen presentar estos pacientes. En este estudio los pacientes que lograron una disminución del cLDL igual o superior al 50%, o un cLDL < 70 mg/dL (1,8 mmol/L) experimentaron un mayor efecto preventivo cardiovascular global y en particular frente al ictus. Por otro lado, el tratamiento con atorvastatina se asoció a un ligero incremento del riesgo de hemorragia intracerebral, siendo el número de pacientes que sería necesario tratar durante 5 años para provocar un ictus hemorrágico de 107. Cabe destacar que el riesgo ligeramente mayor de hemorragia cerebral asociado al tratamiento con atorvastatina en el estudio SPARCL no fue mayor en los pacientes que experimentaron mayores descensos del colesterol. La edad, la HTA, en particular si era

Tabla 1 Ensayos clínicos con fármacos antihipertensivos en la prevención secundaria del ictus

Ensayo	Diseño	Esquema terapéutico	Media de seguimiento	Reducción de la PA (mm Hg)	Resultados grupo tratamiento activo OR/HR (IC 95%)
DUTCH Study ²⁵	Doble ciego, aleatorizado, grupo control placebo	Atenolol	2,6 años	-5,8/-2,9	Riesgo recurrencia ictus: 1,0 (0,76-1,33)
TEST ²⁶	Doble ciego, aleatorizado, grupo control placebo	Atenolol	2,5 años	-4/-3	Riesgo muerte cerebrovascular: 1,08 (0,54-2,16) Riesgo recurrencia ictus no fatal: 0,98 (0,68-1,40) ⁷
PATS ²⁵	Doble ciego, aleatorizado, grupo control placebo	Indapamida	2 años	5,1/2,5	Riesgo recurrencia ictus/ictus fatal: 0,69 (0,54-0,89)
HOPE ²⁸	Doble ciego, aleatorizado, grupo control placebo	Ramipril	5 años	-3/-1	Riesgo de ictus y mortalidad: 0,68 (0,56-0,84)
(Subgrupo pacientes con ictus)					
PROGRES ^{29,30}	Doble ciego, aleatorizado, grupo control placebo	Perindopril, Perindopril + indapamida	3,9 años	Perindopril: -5/-3 Perindopril/indapamida: -12/-5	Reducción 5% no significativa del riesgo de ictus (-19 a 23%) Reducción del riesgo de ictus del 43% (30-54%)
MOSES ³¹	Abierto, aleatorizado, evolución ciega de los resultados	Eprosartan vs. nitrendipino	2,5 años	Eprosartan: -17,5/-6,6 Nitrendipino: -19,3/-7	Reducción del objetivo compuesto: IDR ^b : 0,75 (0,58-0,97)
PROFESS ³¹	Doble ciego, aleatorizado, grupo control placebo	Ramipril, telmisartan o combinación	4,7 años	Reducción ve ramipril: Telmisartan: -0,9/-0,6 Combinación: -2,4/-1,4	Reducción recurrencia ictus: 0,91 (0,79-1,05)

^a La reducción del riesgo solo fue significativa en el grupo con tratamiento combinado. Perindopril + indapamida.^b IDR_ «Incident density ratio».

Tabla 2 Recomendaciones sobre el tratamiento de la hipertensión arterial (PA). Guía 2014 para la prevención del ictus en pacientes que han padecido un ictus o un ataque isquémico transitorio. American Heart Association/American Stroke Association

1. El inicio del tratamiento antihipertensivo está indicado para los sujetos previamente no tratados con ictus isquémico o AIT, que después de los primeros días, tiene una PA sistólica ≥ 140 mmHg o una PA diastólica ≥ 90 mmHg (Recomendación clase I; nivel de evidencia B). El inicio del tratamiento antihipertensivo en los pacientes con PA sistólica < 140 mmHg y PA diastólica < 90 mmHg es de beneficio incierto (Recomendación IIb; nivel de evidencia C)
2. La reinstauración del tratamiento antihipertensivo en sujetos con tratamiento previo, que han padecido un ictus isquémico o AIT, está indicada, después de los primeros días, para la prevención de la recurrencia del ictus y de otros eventos cardiovasculares. (Clase I; nivel de evidencia A)
3. El objetivo terapéutico de PA o reducción del nivel basal pretratamiento es incierto, y debe ser individualizado, pero es razonable conseguir una PA sistólica < 140 mmHg y una PA diastólica < 90 mmHg (Clase IIa; nivel de Evidencia B). Para los pacientes con un ictus lacunar reciente, podría ser razonable un objetivo de PA < 130 mmHg (Clase IIb; nivel de evidencia B)
4. Varias modificaciones del estilo de vida se han asociado con una reducción de la PA y es razonable que formen parte del tratamiento antihipertensivo global (Clase IIa; nivel de evidencia C). Estas modificaciones deben ser la reducción de la ingesta de sal, pérdida de peso; consumo de una dieta rica en frutas y vegetales y baja en productos lácteos; actividad física aeróbica de forma regular; y reducción del consumo de alcohol
5. El esquema terapéutico óptimo para conseguir el nivel de PA recomendado es incierto, debido a que las comparaciones directas entre distintos esquemas son limitadas. Los datos disponibles indican que los diuréticos o la combinación de un diurético y un inhibidor del sistema renina-angiotensina es útil (Clase I; nivel de evidencia A)
6. La elección del esquema terapéutico específico y del objetivo terapéutico debe ser individualizado con base en las propiedades farmacológicas, mecanismos de acción, y consideraciones específicas de las características del paciente que determinan que fármacos específicos estén indicados (p. ej. enfermedad cerebrovascular extracraneal obstructiva, enfermedad renal, insuficiencia cardíaca o diabetes mellitus) (Clase IIa, nivel de evidencia B).

PA: presión arterial.

Fuente: Kernan³.

de grado 2 del Joint National Committee 7 y los antecedentes de ictus hemorrágico previo sí aumentaban el riesgo de sufrir dicha complicación⁵⁰. Por ello, no se considera indicado el tratamiento con estatinas en los pacientes que han sufrido una hemorragia intracerebral, salvo que existan otras patologías que justifiquen su uso. Así mismo, en los pacientes con ictus isquémico, es necesario controlar adecuadamente la HTA antes de iniciar un tratamiento hipolipemiante, en particular si esta es severa (tabla 2).

Las recomendaciones para el tratamiento de las dislipemias en los pacientes con ictus se sintetizan en la tabla 3. Atendiendo a los datos de los estudios mencionados, la American Heart Association y la American Stroke Association (AHA/ASA) aconsejan el tratamiento con estatinas de alta potencia en todos los pacientes sin enfermedad coronaria que hayan sufrido un ictus isquémico o un AIT, en los que existan evidencias de arteriosclerosis y el cLDL sea igual o superior a 100 mg/dL (1,8 mmol/L) (Recomendación clase I; Nivel de evidencia B⁵¹). En ellos se recomienda disminuir el cLDL al menos un 50% o bien conseguir que el cLDL sea igual o inferior a 70 mg/dL (1,7 mmol/L) (Recomendación clase IIa; Nivel de evidencia B). En las mismas recomendaciones se aconseja que los pacientes que presentan un ictus y tienen antecedentes de enfermedad coronaria el tratamiento de las dislipemias se lleve a cabo siguiendo las recomendaciones del National Cholesterol Education Program III (NCEP-III) para los pacientes con cardiopatía isquémica⁵². En la tabla 4 se muestra la potencia hipolipemiante de las distintas estatinas^{53,54}. En unas recomendaciones anteriores del Reino Unido⁵⁵ se fijaban unos objetivos menos ambiciosos de colesterol total y de cLDL para los pacientes con ictus que eran de 155 mg/dL (4,0 mmol/L) y 77 mg/dL (2 mmol/L), respectivamente. En nuestro medio, las guías

que cuentan con mayor aceptación son las guías europeas de prevención cardiovascular⁵⁶. En ellas los pacientes con ictus isquémico de origen no cardioembólico se consideran que tienen un riesgo equivalente al de los pacientes con

Tabla 3 Recomendaciones para el tratamiento de las dislipemias en pacientes con ictus isquémico según las guías de las sociedades europeas

- Tratar a todos los pacientes con ictus isquémico con una estatina, con independencia de los valores basales de c-LDL
- Disminuir el c-LDL ≤ 70 mg/dL (1,8 mmol/L) o al menos un 50%
- En los pacientes con hipertrigliceridemia utilizar el c-No HDL en lugar del c-LDL y disminuirlo ≤ 100 mg/dL (2,6 mmol/L)
- Si una vez alcanzado el objetivo de c-LDL o de c-No HDL persiste un déficit de c-HDL (≤ 40 mg/dL-1,1 mmol/L) o un exceso de triglicéridos (> 150 mg/dL-1,7 mmol/L) y no existen causas corregibles de dislipemia secundaria, pueden considerarse 2 opciones:
 - A. Intensificar el tratamiento hipocolesteremiante
 - B. Asociar con un fibrato o ácidos grasos omega-3

En los pacientes con hipertensión arterial no controlada priorizar el tratamiento de la hipertensión antes de tratar la hipercolesterolemia.

En los pacientes con ictus hemorrágico no administrar estatinas, salvo que exista cardiopatía isquémica u otros problemas clínicos tributarios de ser tratados con estos fármacos.

Adaptado de Chapman et al.⁵⁶.

Tabla 4 Efecto de las estatinas sobre el cLDL atendiendo a la dosis

Estatina	20-25%	26-30%	31-35%	36-40%	41-50%	51-55%	56-60%
Pravastatina	10 mg	20 mg	40 mg				
Fluvastatina	20 mg	40 mg	80 mg				
Lovastatina	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg			
Simvastatina		10 mg	20 mg	40 mg			
Atorvastatina			10 mg	20 mg	40 mg	80 mg	
Rosuvastatina				5 mg	10 mg	20 mg	40 mg*
Pitavastatina			1 mg	2 mg	4 mg		

* La European Medicines Agency (EMA) no tiene aprobada la dosis de rosuvastatina 40 mg.

enfermedad coronaria, es decir que son de muy alto riesgo cardiovascular y que por ello son tributarios de ser tratados con estatinas, con independencia de las cifras de colesterol. El objetivo es alcanzar un cLDL < 70 mg/dL (1,8 mmol/L) o bien disminuir el cLDL al menos un 50%. (Recomendación de clase I; Nivel de evidencia A). En las mismas guías se desaconseja el uso de estatinas en los pacientes con ictus hemorrágico, salvo que se haya demostrado arteriosclerosis de algún territorio o exista un alto riesgo cardiovascular.

Aunque el déficit de cHDL y el exceso de triglicéridos son factores de riesgo independientes de ictus y enfermedad cardiovascular, en las guías europeas⁵⁶ y de la AHA/ASA⁵¹ no se indican unos objetivos específicos, por la falta de evidencias de alta calidad sobre la utilidad de tratar estas alteraciones lipídicas. Sin embargo, en las guías europeas de prevención cardiovascular y de forma más específica en las guías de un comité de expertos de la Sociedad Europea de Arteriosclerosis sobre triglicéridos y cHDL⁵⁷, se establece que en los pacientes de alto riesgo cardiovascular tratados con estatinas y con un cLDL en objetivos, en los que el cHDL es < 40 mg/dL (1,1 mmol/L) o los triglicéridos $\geq$ 150 mg/dL (1,7 mmol/L) puede considerarse añadir un fibrato, como el fenofibrato a dosis de 145 mg/día⁵⁸, o el ácido nicotínico, aunque este último no está comercializado en España. Los ácidos grasos omega-3 a dosis de 2-4 g al día son eficaces para la hipertrigliceridemia, logrando descensos cuando esta es severa cercanos al 50%. Una segunda opción en estos pacientes, en lugar de asociar un segundo fármaco, es intensificar el tratamiento, o bien aumentando la dosis de estatina o bien asociando un potenciador de su efecto, en particular la ezetimiba a dosis de 10 mg/día, o bien la colestiramina a dosis de 5-10 g al día. Ambos tratamientos incrementan el descenso del cLDL logrado con las estatinas entre un 20 y un 25%. Por último, es necesario destacar que en los pacientes con hipertrigliceridemia la ecuación que se utiliza habitualmente para calcular el cLDL pierde precisión e infraestima los valores en un grado proporcional al exceso de triglicéridos, de modo que cuando las concentraciones de estos últimos son > 400 mg/dL (4,5 mmol/L), no puede utilizarse. Por ello, se aconseja que en los pacientes con hipertrigliceridemia en lugar del cLDL se utilice el colesterol No HDL⁵⁹, un parámetro que predice el riesgo cardiovascular de forma igual o superior al cLDL. El c-No HDL se calcula restando al valor del colesterol total el valor del cHDL. Los objetivos de colesterol No HDL, se obtienen sumando 0,8 mmol (30 mg/L) a los objetivos indicados para el c-LDL⁶⁰.

Tratamiento antiagregante en la prevención secundaria del ictus

El tratamiento antiagregante es uno de los pilares para la prevención secundaria del ictus isquémico no cardioembólico. Se recomienda antiagregar a cualquier paciente que haya sufrido un ictus o Trial Study Group (TIA) no cardioembólico (aterotrombótico, lacunar o infarto criptogenético) y que no tenga contraindicación para ello³. Actualmente la Food and Drug Administration (FDA) acepta 4 fármacos que han demostrado ser eficaces para la prevención de nuevos eventos vasculares y que conllevan una reducción relativa del riesgo de ictus, infarto de miocardio o muerte de hasta un 22%⁶¹. Estos son: aspirina, dipiridamol en combinación con aspirina, clopidogrel y ticlopidina. En Europa se incluye también la prevención con triflusal.

Aspirina

Aunque el uso de la aspirina en la prevención primaria de eventos cardiovasculares en pacientes con bajo riesgo sigue siendo controvertida, su beneficio en la prevención de eventos secundarios entre los pacientes con enfermedad cerebrovascular está bien establecido^{3,62}.

En los ensayos clínicos en que se comparó el tratamiento preventivo para el accidente cerebrovascular con aspirina respecto a placebo, la reducción del riesgo relativo para cualquier tipo de accidente cerebrovascular (hemorrágico o isquémico) se estimó en un 15% (IC del 95%, 6-23%)⁶³. La magnitud del beneficio es similar para dosis que van de 50 mg a 1.500 mg⁶³⁻⁶⁶. En contraste, la toxicidad varía según la dosis; la toxicidad principal de la aspirina es la hemorragia gastrointestinal, y se ha comprobado un mayor riesgo de sangrado cuanto mayores sean las dosis de aspirina. En el estudio holandés TIA⁶⁵ con 3.131 pacientes con ictus o AIT, aleatorizados a dosis de 30 mg/d o 283 mg/d, no hubo diferencias significativas en los resultados de accidente cerebrovascular o infarto agudo de miocardio no fatal o muerte vascular, pero la dosis más baja produjo un 24% menos de complicaciones hemorrágicas y un 41% menos de sangrado menor respecto la dosis más alta⁶⁵. Para los pacientes a los que se les administra dosis bajas de aspirina (325 mg) durante intervalos prolongados, el riesgo anual de hemorragia gastrointestinal grave es aproximadamente 0,4%, que es 2,5 veces el riesgo de la población normal^{65,67,68}. Debe también tenerse en cuenta que el tratamiento con aspirina se asoció con un mayor riesgo de accidente cerebrovascular

hemorrágico, pero en un porcentaje muy inferior y que, a su vez, es menor que el riesgo de ictus isquémico, lo que resulta en un beneficio neto^{69,70}.

Ticlopidina

La ticlopidina es un antagonista del receptor del ADP de las plaquetas que ha sido evaluado en 3 ensayos aleatorizados en pacientes con enfermedad cerebrovascular⁷¹⁻⁷³. En un estudio la ticlopidina fue superior al placebo⁷³ y a la aspirina en otro¹⁸, pero un tercer ensayo no encontraron beneficio en comparación con la aspirina⁷¹.

Por otra parte, la ticlopidina tiene un mal perfil en efectos adversos⁷⁰, incluyendo erupciones cutáneas y diarrea, así como neutropenia, que puede ser grave en aproximadamente el 1% de los pacientes tratados⁶². Aunque estos efectos parecen ser reversibles, son una causa de preocupación, especialmente cuando se combina con el riesgo de púrpura trombótica trombocitopénica en un ratio de un caso por cada 1.600-5.000 pacientes⁷⁰. Debido a los efectos secundarios y la disponibilidad de nuevos agentes, la ticlopidina cada vez es menos utilizada en la práctica clínica actual³.

Clopidogrel

Se trata de otro antagonista del receptor del ADP de las plaquetas con eficacia demostrada para la prevención secundaria del ictus³. En monoterapia ha sido probado para la prevención secundaria del ictus en 2 ensayos, uno comparando con aspirina sola (CAPRIE)⁶⁸ y el segundo comparándola con la combinación aspirina/dipiridamol (PROFESS)⁷⁴. El estudio CAPRIE incluyó más de 19.000 pacientes con accidente cerebrovascular, infarto de miocardio o enfermedad vascular periférica a los que se designó aleatoriamente a aspirina 325 mg/día o clopidogrel 75 mg/d. No se encontró diferencia estadísticamente significativa de beneficio de clopidogrel sobre aspirina. La tasa anual de accidente cerebrovascular isquémico, infarto de miocardio o muerte vascular fue del 5,32% entre los pacientes asignados a clopidogrel en comparación con el 5,83% entre los pacientes asignados a la aspirina (RRR, el 8,7%, IC del 95%, 0,3-16,5%; $p=0,043$).

El clopidogrel se comparó con la combinación de aspirina y dipiridamol de liberación prolongada en el estudio PROFESS⁷⁴ que fue diseñado como un estudio de no inferioridad. Entre los 20.332 pacientes con accidente cerebrovascular isquémico no cardioembólico que fueron seguidos durante una media de 2,5 años, el accidente cerebrovascular recurrente ocurrió en el 9,0% de los participantes asignados a la aspirina/dipiridamol en comparación con el 8,8% asignado a clopidogrel (HR, 1,01; 95% CI, 0,92-1,11).

Aunque el riesgo de hemorragia intracraneal no fue significativamente diferente con los 2 tratamientos, el riesgo de hemorragia gastrointestinal se incrementó notablemente con aspirina más dipiridamol de liberación prolongada en comparación con clopidogrel.

En el estudio (MATCH)⁷⁵ de 7.599 pacientes con historial de accidente cerebrovascular, AIT u otros factores de riesgo vascular se asignaron al azar 2 grupos de tratamiento

con clopidogrel solo o clopidogrel más aspirina. El objetivo fue valorar la rehospitalización por algún evento isquémico, ictus, IAM o muerte vascular. Durante un seguimiento medio de 18 meses, hubo solo un pequeño beneficio no significativo para el clopidogrel más aspirina. Sin embargo, la combinación de clopidogrel - aspirina se asoció a una tasa significativamente más alta de episodios de sangrado que el clopidogrel solo (2,6 vs. 1,3%, respectivamente).

En general, la seguridad de clopidogrel es comparable a la de la aspirina, con escasas diferencias¹⁴, asumiendo tasas parecidas en el riesgo hemorrágico. Al igual que con la ticlopidina se pueden detectar casos de diarrea o rash cutáneo, pero la incidencia de neutropenia es similar a aspirina o placebo. Por otra parte se han referenciado algunos casos de púrpura trombótica trombocitopénica.

Dipiridamol/aspirina

El efecto de dipiridamol combinado con aspirina en pacientes con AIT o ictus ha sido examinado en 4 grandes estudios. Valorados conjuntamente³, estos ensayos indican que la combinación es al menos tan eficaz como la aspirina sola para la prevención secundaria del ictus, pero menos tolerado por los pacientes, por efectos gastrointestinales y cefalea. Entre los pacientes asignados a clopidogrel y los asignados a la combinación dipiridamol y aspirina⁷⁶⁻⁷⁸.

Triflusal

El triflusal es un antiagregante plaquetario que fue valorado en Europa (1996-1999) en el estudio Triflusal versus Aspirin in Cerebral Infarction Prevention (TACIP)⁷⁹, con una muestra de más de doce mil pacientes aleatorizados entre triflusal 600 mg/d o aspirina 325 mg/d. No se pudo demostrar superioridad respecto aspirina aunque sí que la incidencia de hemorragia fue inferior en el grupo tratado con el triflusal.

Nuevos fármacos³

Se están investigando nuevos agentes antiplaquetarios en la prevención secundaria del ictus. El cilostazol es un fármaco aprobado para el tratamiento de la claudicación intermitente pero se están llevando a cabo estudios en prevención secundaria de la enfermedad cerebrovascular. La eficacia de cilostazol en comparación con la aspirina se ha valorado en varios estudios consiguiendo de momento resultados de no inferioridad. Otro nuevo fármaco antiplaquetario en fase de estudio es el terutroban, que se comparó con aspirina en un gran ensayo que incluyó a más de 19.000 pacientes con accidente cerebrovascular isquémico y TIA. Terutroban no demostró «no inferioridad» en comparación con la aspirina por lo que el estudio tuvo que detenerse. Otro reciente estudio con sarpogrelate tampoco pudo demostrar «no inferioridad» contra aspirina. Hasta el momento, ninguno de estos nuevos agentes han sido aprobados por la FDA para la prevención de accidente cerebrovascular recurrente.

De todas formas es alentador que cada vez haya más estudios preclínicos y clínicos con nuevos compuestos antiagregantes. Ejemplos de algunos de ellos son RHA-Infestin-4, nanocuerpos o aptámeros que inhiben GPIIb del factor von

Willebrand (VWF) o anticuerpos humanizados anti-VWF que inhiben la adhesión de plaquetas mediada por el VWF⁸⁰.

A partir de ahora se necesitan grandes ensayos para validar estos nuevos enfoques en el accidente cerebrovascular para confirmar su seguridad y su eficacia.

Recomendaciones en el uso de antiagregantes

Recientemente se han publicado las nuevas guías³ de la AHA/ASA sobre prevención secundaria del ictus en las que se incluyen las recomendaciones para el uso de antiagregantes.

1. Se recomienda el uso de antiagregantes en pacientes afectos de un accidente cerebrovascular isquémico no cardioembólico o AIT en lugar de la anticoagulación oral para reducir el riesgo de recurrencia de ictus u otros eventos cardiovasculares. (Recomendación clase I; Nivel de evidencia A).
2. El tratamiento de elección para la prevención de nuevos accidentes cerebrovasculares con posterioridad a un AIT o ictus isquémico es aspirina (50-325 mg/d) en monoterapia (Recomendación clase I; Nivel de evidencia A) o la combinación de aspirina 25 mg y dipiridamol de liberación prolongada de 200 mg 2 veces al día (Recomendación clase I; Nivel de evidencia B).
3. El tratamiento con clopidogrel (75 mg) en monoterapia es una opción razonable para la prevención secundaria del ictus en lugar de aspirina o combinación de aspirina/dipiridamol (Recomendación clase IIa; Nivel de evidencia B). Esta recomendación también se aplica a los pacientes que son alérgicos a la aspirina.
4. La selección de un agente antiagregante plaquetario debe ser individualizada con base en el perfil de los factores de riesgo del paciente, el coste, la tolerancia, la eficacia relativa conocida de los agentes y otras características clínicas (Recomendación clase I; Nivel de evidencia C).
5. La combinación de aspirina y clopidogrel puede utilizarse como tratamiento inicial dentro de las primeras 24 horas de un accidente cerebrovascular isquémico menor o AIT y mantenerlo durante 90 días (Recomendación clase IIb; Nivel de evidencia B).
6. El tratamiento combinado de aspirina y clopidogrel, iniciado ya sea días o años después de un accidente cerebrovascular menor o AIT y continuado durante 2 o 3 años, incrementa el riesgo de hemorragia en comparación con cualquiera de los tratamientos por sí solos. La combinación no se recomienda de forma rutinaria para la prevención secundaria a largo plazo después del accidente cerebrovascular isquémico o TIA (Recomendación clase III; Nivel de evidencia A). Los resultados del estudio CHANCE⁸¹ llevado a cabo en 5.170 pacientes de 114 centros en China, han mostrado que el tratamiento combinado con clopidogrel y AAS en pacientes con AIT o ictus menor, podría ser superior a la AAS sola en la reducción del riesgo de ictus durante los primeros 90 días, sin incremento del riesgo de hemorragia.
7. En pacientes con historia de ictus isquémico o TIA, fibrilación auricular y enfermedad coronaria, la utilidad de añadir tratamiento antiagregante al tratamiento antivitamina K previo es incierta para reducir el riesgo de

enfermedad cardiovascular isquémica y eventos cerebrovasculares (Recomendación clase IIb; Nivel de evidencia C). Los casos de angina inestable y stent de la arteria coronaria representan circunstancias especiales en los que se justifica la terapia antiagregante/antivitamina K.

Otros factores en la prevención secundaria del ictus isquémico

La evidencia respecto a las intervenciones sobre los estilos de vida proviene principalmente de estudios desarrollados en prevención primaria, siendo escasos los estudios previstos específicamente para prevención secundaria.

Diabetes: la diabetes es un factor de riesgo independiente muy importante para el ictus. Además de una mayor susceptibilidad a padecer aterosclerosis, en los hombres con diabetes, el riesgo de ictus⁸² aumenta entre 2,5-4,1 veces y, en mujeres, entre 3,6-5,8 veces; en cambio, asociado a con otros factores de riesgo, este es 2 veces superior. Dada la alta prevalencia de diabetes en la población, se recomienda realizar un cribado³ en el contexto de un ictus isquémico o TIA, con medida de glucosa sanguínea y de hemoglobina glicosilada (HbA1) o test de tolerancia oral a la glucosa. En general la mejor medida de control debería ser la HbA1c.

Obesidad: la obesidad también se asocia con un mayor riesgo de accidente cerebrovascular. Estudios epidemiológicos^{83,84} sugieren que el riesgo aumenta en forma casi lineal a partir de un IMC de 20 kg/m² de manera que un aumento de 1 kg/m² en el IMC se asocia con un aumento del 5% en el riesgo de accidente cerebrovascular. La asociación entre adiposidad y el riesgo de accidente cerebrovascular es más evidente para la obesidad central que la general y la asociación también es más evidente para los adultos de mediana edad que para los adultos mayores. A pesar de esta relación, sin embargo, la obesidad no se ha establecido como un factor de riesgo para el accidente cerebrovascular recurrente.

Alcohol: la asociación de ictus con el consumo de alcohol actualmente es una cuestión controvertida³. Se han realizado algunos estudios observacionales que analizaron específicamente el riesgo de ictus para diferentes niveles de consumo de alcohol y para el tipo de bebida. En general, las revisiones muestran una relación en forma de «J» para el riesgo de morbilidad coronaria y el consumo de alcohol, es decir, consumos pequeños (hasta una unidad/d para las mujeres y hasta 2 unidades/día para los hombres) podrían tener un efecto protector frente a un efecto perjudicial con consumos mayores^{3,85}.

Tabaco: es ampliamente conocido que el abandono del hábito tabáquico reduce el riesgo vascular⁸⁶. Esta disminución es proporcional a la duración del cese del hábito. No hay estudios sobre la eficacia de diferentes medidas de deshabituación tabáquica en pacientes que han sufrido previamente un ictus. No obstante se ha observado que de 2-4 años después de abandonar el hábito tabáquico el riesgo de ictus se reduce un 27%, y los pacientes que continúan fumando tras un ictus presentan una mayor mortalidad (RR: 2,27) comparado con no fumadores o ex fumadores⁸⁷.

Tratamiento de la enfermedad aterosclerótica extracraneal e intracraneal

La enfermedad aterosclerótica de gran vaso es la responsable del 33% de los ictus isquémicos. Se asocia a la presencia de factores de riesgo vascular como hipertensión, consumo de tabaco, dislipemia, edad o diabetes entre los más prevalentes. Su forma de expresión más frecuente es la afectación carotídea extracraneal en forma estenosis u oclusión en la bifurcación carotídea, siendo la afectación carotídea intracraneal o de otros vasos intracraneales menos frecuente.

La importancia de su hallazgo en el diagnóstico de la etiología del ictus radica en el alto porcentaje de recurrencia en este subgrupo etiológico y el importante beneficio que supone su tratamiento precoz en forma de cirugía carotídea o intervencionismo extraintracraneal en los pacientes candidatos.

Estenosis carotídea extracraneal

La bifurcación carotídea y más concretamente el origen de las carótidas internas es el lugar donde se localiza la mayor parte de estenosis carotídeas de etiología aterosclerótica. Es donde tiene lugar la aparición de las placas carotídeas ateroscleróticas, ya que es donde más sufre las fuerzas de *shear stress* (fuerzas de fricción) consecuencia de la disposición anatómica de la bifurcación carótida interna y externa. Una de las formas de presentación clínica es consecuencia de un crecimiento de la placa, que suele ser lentamente progresivo hasta presentar una estenosis crítica causando un problema hemodinámico por baja perfusión cerebral. Aunque el mecanismo más frecuente es la rotura de la capa fibrosa en la superficie de la placa y exposición del material lipídico de su core graso lo que desencadena la formación de un trombo in situ con riesgo de oclusión del vaso o embolismo arteria-arteria de fragmentos del coágulo o placa.

Su diagnóstico se realiza de forma sencilla con el uso de ecografía de troncos supraaórticos (ECOTSA). Esta exploración permite valorar con el modo B ecográfico, la longitud de la placa, densidad (calcificación, hiperecoica o hipoecoica), irregularidad (lisa, ulcerada), así como su asociación a engrosamientos de la capa íntima media en la región media y distal de la carótida común. El valor de índice íntima-media se ha asociado a control metabólico de factores de riesgo vascular, equivalente a daño de órgano diana, o como un valor de control para una intervención o tratamiento de los factores de riesgo vascular.

La determinación mediante modo color-doppler permite registrar la velocidad del flujo e inferir el grado y porcentaje de estenosis en relación con una placa visualizada en el modo B. Sin embargo, puede presentar ciertas limitaciones cuando hay placas severamente calcificadas, cuellos hostiles o bifurcaciones carotídeas altas que hace difícil su visualización. A su vez en caso de oclusión carotídea contralateral los parámetros de velocidad pueden verse alterados dificultando el cálculo exacto de la estenosis. Por ello la ecodoppler de troncos supraaórticos es una excelente prueba de despistaje para el diagnóstico de estenosis carotídea aunque debe confirmarse, sobre todo en caso de ser positiva o tener mala ventana ultrasonográfica, con una angio-TAC o angio-RM de troncos supraaórticos. Solo la arteriografía debería

utilizarse ante dudas diagnósticas de las anteriores dado su riesgo de complicaciones aunque sea relativamente baja.

Aunque como recomendación no deber realizarse ECOTSA como prueba de cribado en prevención primaria, sí puede ser útil como seguimiento de cambios en índice íntima-media en pacientes con factores de riesgo vascular. (Recomendación clase III, nivel de evidencia C).

La presencia de estenosis de carótida interna igual o superior al 70% de su luz se considera severa, y cuando se asocia a clínica neurológica ya sea transitoria o persistente (AIT o infarto cerebral) se califica como de sintomática y por consiguiente posible candidata a intervención siempre que hayan pasado menos de 6 meses desde la presentación clínica.

Grandes estudios randomizados, como el americano NASCET y el europeo ECST, demostraron como la intervención mediante endarterectomía de estenosis severa de carótida sintomática reducía de forma considerable el riesgo de recurrencia de un nuevo ictus o AIT, con una reducción del riesgo absoluto del 16% en 5 años respecto los no intervenidos (9 vs. 26%). Destaca el bajo número de pacientes necesarios a tratar (NNT), tan solo 6, para evitar un ictus. Esta debería realizarse en centros que presenten una morbi-mortalidad igual o inferior al 6%^{88,89} (Recomendación clase I, nivel de evidencia A).

En realidad ambos estudios valoraron la efectividad de intervenciones incluso en estenosis inferiores al 50%. Sin embargo, además de las estenosis severas solo la endarterectomía de estenosis entre el 50-69% presentarían cierta rentabilidad terapéutica si se realizaba en centros donde esta intervención quirúrgica tuviera una morbi-mortalidad inferior al 3% y en pacientes muy seleccionados⁹⁰. Estas intervenciones deben realizarse en las primeras 2 semanas tras el ictus o el AIT si la clínica residual es leve o fue transitoria. Pero no antes del primer mes si el infarto es extenso o hay clínica importante dado el riesgo de síndromes de reperusión o transformaciones hemorrágicas. (Recomendación clase IIa, nivel de evidencia B).

Diferentes estudios han evaluado la efectividad de la angioplastia y stenting carotídeo en pacientes con estenosis carotídea sintomática^{91,92}. El estudio más importante fue el CAVATAS que demostró como la angioplastia presentaban los mismos resultados en prevención de ictus o mortalidad que la endarterectomía (6,4 vs. 5,9% respectivamente)⁹³⁻⁹⁵. Así mismo, si bien la cirugía presentaba un 8,7% de neuropatía craneal por afectación de pares craneales y hematoma cerebral en el 6,7%, la angioplastia/stenting solo presentó complicaciones en forma de hematomas inguinales en el 1,2%. Sin embargo, el índice de reestenosis carotídea es 3 veces superior tras la angioplastia que con la endarterectomía (30,7% 10,5% vs. a los 5 años) aunque con un leve incremento en la tasa de ictus ipsilateral a la restenosis^{95,96} (Recomendación clase IIa, nivel de evidencia B).

Por este motivo en centros donde la endarterectomía carotídea presenta una baja comorbilidad el uso de angioplastia o stenting queda relegada a situaciones de alto riesgo quirúrgico con base en los estudios SHAPPIRE⁹⁷ o CREST^{97,98}:

- Alto riesgo anestésico (p. ej.: paciente cardiopatía insuficiencia respiratoria severa).
- Dificultad anatómica para la cirugía en bifurcaciones de localización alta en el cuello.

- Oclusiones carotídeas contralateral y baja compensación del flujo ipsilateral.
- Estenosis carotídea postrádrada (dificultad para disecar planos musculares y cicatrización poscirugía).
- Lesión del laríngeo recurrente contralateral y riesgo de paresia cuerda vocal bilateral.
- Reestenosis de cirugía carotídea previa.

En el caso de la edad mayor de 70 años la endarterectomía presenta menor tasa de eventos vasculares e infartos perioperatorios que la angioplastia (Recomendación clase IIa, Nivel de evidencia B).

En los casos en que se practica una angioplastia+/-stent la utilización de sistemas de protección distal periprocedimiento son útiles para minimizar el riesgo de embolismos durante la manipulación y tratamiento de la estenosis carotídea⁹⁹.

A pesar de estas recomendaciones, en los centros que disponen de mayor experiencia en intervencionismo la angioplastia y stenting podría ser una opción si disponen de bajas tasas de complicaciones (morbimortalidad < 6%) y no es posible la cirugía carotídea (Recomendación clase IIa, nivel de evidencia B). Por otra parte, pacientes con alto riesgo anestésico pueden ser intervenidos con endarterectomía mediante anestesia local de acuerdo a estudio recientes (GALA trial) dado la menor tasa de complicaciones isquémicas periprocedimiento tanto neurológicas como cardíacas⁹⁹. Aún en presencia de carótida contralateral ocluida el uso de shunts quirúrgicos transitorios durante el momento del clampaje en la intervención permite realizar la endarterectomía con seguridad. Una alternativa en casos de dificultad anatómica cervical para la cirugía y a su vez dificultad de utilizar angioplastia con sistemas de protección cerebral es la realización de angioplastia+/-stent a través de punción de carótida común con flujo inverso que protege de embolismo distales durante la colocación del stent^{100,101}.

No es infrecuente en centros donde disponen de unidades de riesgo vascular o servicios de neurología con estudio avanzado de patología vascular realizar exploraciones complementarias ECOTSA en pacientes sin clínica ictal previa y encontrar estenosis carotídeas asintomáticas. En estos casos, los estudio ACAS y ACST demostraron la efectividad de la endarterectomía ante estenosis carotídea asintomática (estenosis superior al 70%) en pacientes con bajo riesgo quirúrgico, edad menor de 75 años y buena situación funcional previa¹⁰². Sin embargo, los resultados no son tan notables como cuando se realizaba sobre carótida sintomática (reducción del riesgo absoluto de eventos isquémicos del 5,9% durante 5 años; 5,1 vs. 11% del tratamiento médico) con un NNT de 21, con subgrupos como el de las mujeres que presentaban un menor beneficio de esta cirugía (Recomendación clase I, nivel de evidencia A).

La angioplastia de estenosis de vertebrales en su porción proximal de los ostiums solo se plantea como opción terapéutica ante clínica de repetición claramente vertebrobasilar y fracaso del tratamiento médico cuando la otra arteria vertebral es hipoplásica sin contactar con la basilar o está ocluida (Recomendación clase IIb, nivel de evidencia C).

Debería individualizarse la indicación de otro tipo de tratamientos quirúrgicos vasculares como el bypass carotídeo-subclavio ante la oclusión de carótida común,

reimplantación de carótidas o angioplastia de subclavia en situaciones de robo de subclavia¹⁰³. En la mayoría de las ocasiones se opta por estos tratamientos ante el fracaso de las mejores opciones de tratamiento médico actual. Al igual que en el resto de pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica debería utilizarse la combinación de diferentes tratamientos para estabilización y control de la patología aterosclerótica (uso de estatinas a altas dosis, antiagregación y mejor control de factores de riesgo vascular entre ellos la hipertensión con el uso de fármacos bloqueadores del eje renina-angiotensina aldosterona que mantienen una correcta perfusión cerebral) (Recomendación clase I, nivel de evidencia A).

En otro tipo de patología no aterosclerótica como la disección carotídea, enfermedad de Takayasu u otras patología inflamatorias solo estaría indicado el intervencionismo vascular mediante angioplastia o stent si presenta clínica ictal importante en la fase aguda del mismo y con hipoperfusión cerebral marcada dependiente de ese vaso (demostrada mediante secuencias perfusión en TAC o RM).

Estenosis intracraneales

La patología aterosclerótica intracraneal presenta la misma fisiopatología que la extracraneal, aunque es más frecuentes en razas asiáticas y en nuestro entorno en pacientes diabéticos. En estos casos de estenosis severas intracraneales las técnicas quirúrgicas son excepcionales siendo en todo caso posible el tratamiento endovascular o neurointervencionismo.

Existen escasas publicaciones y estudios del tratamiento de las estenosis intracraneales mediante intervencionismo con stent o angioplastia que no sea en la fase hiperaguda del ictus. El SAMPPRIS¹⁰⁴ es el único estudio randomizado y multicéntrico sobre el tratamiento en prevención secundaria de las estenosis intracraneales donde se valoraba la eficacia del mejor tratamiento médico frente a su uso asociado a la utilización del stent wingspan en estenosis intracraneales, en pacientes que ya habían presentado un evento isquémico cerebral¹⁰⁴. Sus resultados demostraron que el grupo de utilización de stent tenía una mayor tasa de recurrencia de eventos vasculares ictales en los 3 años siguientes al procedimiento (23 vs. 15%). A su vez la realización del procedimiento iba acompañado de una importante tasas de complicaciones. El beneficio del mejor tratamiento médico se conseguía ya desde el primer mes tras a la randomización y por lo tanto la angioplastia + stent wingspan no está recomendado de entrada en los casos de estenosis intracraneal 70-99% (Clase III, nivel de evidencia B).

En estos casos la utilización de aspirina o clopidogrel son de elección sobre cualquier anticoagulante como tratamiento inicial (Clase I, nivel de evidencia B). Solo la combinación de ambos tipos de antiagregantes podría utilizarse en estenosis severas intracraneales (70-99%) durante los primeros 30 días tras un evento isquémico (Clase IIb, nivel de evidencia B). Sin embargo, un subgrupo que presentaba cierto beneficio en la aplicación del stent fueron los pacientes que habían presentado importante número de eventos previos a la colocación del stent y con estenosis muy severa. Por este motivo serán subsidiarios de ser tratados con métodos intervencionistas los pacientes

con fracaso del mejor tratamiento médico (best medical treatment) y progresión clínica o repetición debido a una estenosis aterosclerótica severa (70-99%) de arteria intracraneal accesible al neurointervencionismo. En estos casos se podría valorar la angioplastia aislada como alternativa a la utilización de stent que no fuera del tipo wingspan (Recomendación clase IIb, nivel de evidencia C).

Tratamientos como el bypass carotídeo-intracraneal mediante ramas de la temporal a arteria cerebral media ha demostrado resultados favorables cuando se aplican a situaciones de baja perfusión cerebral como los síndromes de Moya-Moya, que asocian oclusiones o estenosis severa de las terminaciones carótideas intracraneales^{105,106}.

La utilización de bypass en patología aterosclerótica intracraneal o extracraneal es anecdótica (18) (Clase IIb, nivel de evidencia B). Sin embargo, podrían valorarse ante oclusión del eje carotídeo y clínica de baja perfusión cerebral en situaciones de fracaso de los tratamientos médicos a pesar de intentar mantener una correcta perfusión cerebral mediante suspensión de antihipertensivos, gran aporte líquido y uso de tratamientos antitrombóticos incluso combinaciones de los mismos (Recomendación clase IIb, nivel de evidencia B).

Conclusiones

Los pacientes con ictus presentan un elevado riesgo de sufrir nuevas recurrencias o aparición de otros eventos cardiovasculares o de mortalidad cardiovascular. Es especialmente importante implantar medidas de prevención, porque se ha observado que los ictus recurrentes tienen peor pronóstico, con una mayor mortalidad hospitalaria y una menor frecuencia de ausencia de limitación al alta. Desafortunadamente el grado de control de los distintos factores de riesgo en la prevención secundaria del ictus es muy bajo. Las guías de práctica clínica, muestran recomendaciones claras, con sus correspondientes niveles de evidencia, pero solo si se implementan de una forma general conseguirán una mejor prevención primaria y secundaria del ictus.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Johnston SC, Mendis S, Mathers CD. Global variation in stroke burden and mortality: Estimates from monitoring, surveillance, and modelling. *Lancet Neurol*. 2009;8:345-54.
2. Sierra C. Hipertensión arterial e ictus: Encadenados y Sin perdón. *Hipertensión*. 2008;25:185-6.
3. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowicz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. A guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45:2160-236.
4. Feng W, Hendry RM, Adams RJ. Risk of recurrent stroke, myocardial infarction, or death in hospitalized stroke patients. *Neurology*. 2010;74:588-93.
5. Mohan KM, Wolfe DA, Rudd AG, Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL, Grieve AP. Risk and cumulative risk of stroke recurrence. A systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2011;42:1489-94.
6. Arboix A, Massons J, García-Eroles L, Comes E, Balcells M, Oliveres M. Infartos cerebrales recurrentes: estudio de 605 pacientes. *Med Clin (Barc)*. 2011;137, 541-454.
7. Hankey G. Secondary stroke prevention. *Lancet Neurol*. 2014;13:178-94.
8. Rothwell PM, Amarenco P. Medical treatment in acute and long-term secondary prevention after transient ischaemic attack and ischemic stroke. *Lancet*. 2011;377:1681-92.
9. Davis SM, Donnan GA. Secondary prevention after ischemic stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2012;366:1914-22.
10. Alvarez-Sabin J, Quintana M, Hernández-Presa MA, Chaves J, Ribo M. Therapeutic interventions in risk factor control for secondary prevention of stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2009;18:460-5.
11. Abellán Alemán J, Ruilope Urioste LM, Leal Hernández M, Armario García P, Tiberio López G, Martell Claros N. Control de los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con ictus atendidos en Atención Primaria en España. Estudio ICTUSCARE. *Med Clin (Barc)*. 2011;136:329-35.
12. Heuschmann PU, Kircher J, Nowe T, Ditttrich R, Reiner Z, Cifkova R, et al. Control of main risk factors after ischaemic stroke across Europe: Data from the stroke-specific module of the EUROASPIRE III survey. *Eur J Prev Cardiol*. 2014, pii: 2047487314546825. [Epub ahead of print].
13. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, short-term reductions in blood pressure: Overview of randomised during trials in their epidemiological context. *Lancet*. 1990;335:827-38.
14. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton P, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, prolonged differences in blood pressure: Prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*. 1990;335:765-74.
15. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: Meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009;338:1245-53.
16. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, Dobson JE, Dahlöf JE, Sever PS, et al. Prognostic factor significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet*. 2010;375:895-905.
17. Webb AJS, Rothwell PM. Effects of dose and combination of antihypertensives on interindividual blood pressure variability. A systematic review. *Stroke*. 2011;42:2860-5.

18. Armario García P, Hernández del Rey R, Gasulla Roso JM, Alonso Fresneda A, Tresserras R, Pardell Alentá H. Prevalencia de hipertension arterial en L'Hospitalet de Llobregat. Evolución de la tasa de control entre 1981 y 1987. *Med Clin (Barc)*. 1990;94:570-5.
19. Tresserras R, Serra-Majem L, Canela J, Armario P, Pardell H, Rue M, et al. Ecological association between hypertension and stroke in Catalonia (Spain): Development and use of an ecological regression model. *J Hum Hypertens*. 1990;4:300-2.
20. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA*. 2003;289:2363-9.
21. Redón J, Cea-Calvo L, Lozano JV, Martí-Canales JC, Llisterri JL, Aznar J, et al. Differences in blood pressure control and stroke mortality across Spain. The Prevención de Riesgo de Ictus (PREV-ICTUS) Study. *Hypertension*. 2007;49:799-805.
22. Rigau Comas D, Alvarez-Sabin J, Gil Núñez A, Abilleira Castells S, Borrás Pérez FX, Armario García P, et al. Guía de práctica clínica sobre prevención primaria y secundaria del ictus. *Med Clin (Barc)*. 2009;133:754-62.
23. Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: A systematic review. *Stroke*. 2003;34:2741-8.
24. Lahkan SE, Sapko MT. Blood pressure lowering treatment for preventing stroke recurrence: A systematic review and meta-analysis. *Int Arch Med*. 2009;2:30.
25. The Dutch Trial Study Group. Trial of secondary prevention with atenolol after transient ischemic attack or nondisabling ischemic stroke. *Stroke*. 1993;24:543-8.
26. Eriksson S, Olofson B, Wester P. Atenolol in secondary prevention after stroke. *Cerebrovasc Dis*. 1995;5:21-5.
27. Liu L, Wang Z, Gong L, Zhang Y, Thijs L, Staessen JA, et al., for the Post-stroke Antihypertensive Treatment Study (PATS) Investigators. Blood pressure reduction for the secondary prevention of stroke: A Chinese trial and a systematic review of the literature. *Hypertension Res*. 2009;32:1032-40.
28. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G, The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000;342:145-53.
29. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood pressure lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet*. 2001;358:1033-41.
30. Arima H, Chalmers J, Woodward M, Anderson C, Rodgers A, Davis S, et al., PROGRESS Collaborative Group. Lower target blood pressure are safe and effective for the prevention of recurrent stroke; the PROGRESS trial. *J Hypertens*. 2006;24:1201-8.
31. Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, et al. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention. Principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke*. 2005;36:1218-24.
32. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et al., for the PROGRESS Study Group. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2008;359:1225-37.
33. De Lima LG, Soares BG, Sanonato H, Atallah AN, da Silva EM. Beta-blockers for preventing stroke recurrence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;5:CD007890. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007890.pub2>.
34. Armario P, de la Sierra A. Blood pressure as a therapeutic target in stroke. *Curr Topics Med Chemistry*. 2009;9:1278-84.
35. Feldstein CA. Lowering blood pressure to prevent stroke recurrence: A systematic review of long-term randomized trials. *J Am Soc Hypertens*. 2014;8:503-13.
36. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31:1281-357.
37. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al., on behalf of American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Peripheral Vascular Disease, and Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44:870-947.
38. Boan AD, Lackland DT, Ovbiagele B. Lowering of blood pressure for recurrent stroke prevention. *Stroke*. 2014;45:2506-13.
39. Lee M, Saver JL, Hong KS, Hao Q, Ovbiagele. Does achieving an intensive versus usual blood pressure level prevent stroke. *Ann Neurol*. 2012;71:133-40.
40. The SPS3 Study Group. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: The SPS3 randomised trial. *Lancet*. 2013;382:507-15.
41. Kim J, Gall SL, Nelson MR, Sharman JE, Thrift AG. Lower systolic blood pressure is associated with poorer survival in long-term survivors of stroke. *J Hypertens*. 2014;32:904-11.
42. Hankey GJ, Lacey B. Optimum blood pressure target after lacunar stroke. *Hypertension*. 2014;63:918-22.
43. Schiffrin EL. Optimum blood pressure target after lacunar stroke. *Hypertension*. 2014;63:923-4.
44. Ebrahim S, Sung J, Song YM, Ferrer RL, Lawlor DA, Davey Smith G. Serum cholesterol, haemorrhagic stroke, ischaemic stroke, and myocardial infarction: Korean national health system prospective cohort study. published correction appears in *BMJ*. 2006;333:22.
45. Iso H, Jacobs DR Jr, Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *N Engl J Med*. 1989;320:904-10.
46. Freiberg JJ, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Nordestgaard BG. Nonfasting triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population. *JAMA*. 2008;300:2142-52.
47. Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA*. 2007;298:309-16.
48. Amarenco P, Labreuche J, Lavalley P, Touboul PJ. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: Systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke*. 2004;35:2902-9.
49. Amarenco P, Goldstein LB, Szarek M, Sillesen H, Rudolph AE, Callahan A 3rd, et al. Effects of intense low-density lipoprotein cholesterol reduction in patients with stroke or transient ischemic attack: The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARC) trial. *Stroke*. 2007;38:3198-204.
50. Goldstein LB, Amarenco P, Szarek M, Callahan A 3rd, Hennerici N, Sillesen H, et al. Hemorrhagic stroke in the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels study. *Neurology*. 2008;70:2364-70.
51. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, Silberts GW, Bush RL, Fagan SC, et al., American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. 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.

52. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. for the Coordinating Committee on the National Cholesterol Education Program. Implications of recent trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines Circulation. 2004;110:227-39.
53. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al., American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013. ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2014;63 25 Pt B:2889-934.
54. Hou R, Goldberg AC. Lowering low-density lipoprotein cholesterol: Statins, ezetimibe, bile acid sequestrants, and combinations: Comparative efficacy and safety. Endocrinol Metab Clin North Am. 2009;38:79-97.
55. Intercollegiate Stroke Working Party. National clinical guideline for stroke. Third ed Royal College of Physicians; 2008.
56. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Eur Heart J. 2012;33: 1635-701.
57. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Borén J, Catapano AL, et al., European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: Evidence and guidance for Management. Eur Heart J. 2011;32:1345-61.
58. Pintó X. Indicaciones para la combinación de pravastatina y fenofibrato según el nivel de riesgo cardiovascular. Situaciones clínicas comunes. Clin Invest Arterioscler. 2014;26 Suppl 1:35-9.
59. Pedro-Botet J, Millán J, Brea Á, Díaz Á, González-Santos P, Hernández-Mijares A, et al. Decálogo de recomendaciones clínicas en dislipemia aterogénica. Clin Invest Arterioscler. 2014;26(38-40):38-40.
60. Robinson JG, Wang S, Smith BJ, Jacobson TA. Meta-analysis of the relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease risk. J Am Coll Cardiol. 2009;53:316-22.
61. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Fang MC, Go AS, Halperin JL, Lip GY, Manning WJ. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8 th edition).
62. Albers GW, Amarenco P, Easton JD, Sarco RL, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest. 2004;126:483S-512S.
63. Johnson ES, Lanes SF, Wentworth 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.
64. Antithrombotic Trialists' Collaboratyon. 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.
65. The Dutch TIA Trial Study Group. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. N Engl J Med. 1991;325:1261-6.
66. The SALT Collaborative Group. Swedish Aspirin Low-dose Trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischaemic events. Lancet. 1991;338:1345-9.
67. Weisman SM, Graham DY. Evaluation of the benefits and risks of low-dose aspirin in the secondary prevention of cardiovascular and cerebrovascular events. Arch Intern Med. 2002;162:2197-202.
68. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet. 1996;348:1329-39.
69. He J, Whelton P, Vu B, Klag MJ. Aspirin and risk of hemorrhagic stroke: A meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA. 1998;280:1930-5.
70. Jamieson DG, Parekh A, Ezekowitz MD. Review of antiplatelet therapy in secondary prevention of cerebrovascular events: A need for direct comparisons between antiplatelet agents. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2005;10:153-61.
71. Gorelick PB, Richardson D, Kelly M, Ruland S, Hung E, Harris Y, et al., African American Antiplatelet Stroke Prevention Study Investigators. Aspirin and ticlopidine for prevention of recurrent stroke in black patients. JAMA. 2003;289: 2947-57.
72. Hass WK, Easton JD, Adams HP, Pryse-Phillips W, Molony BA, Anderson S, et al., and for the Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. N Engl J Med. 1989;321:501-7.
73. Gent M, Easton JD, Hachinski VC, Panak E, Sicurella J, Blakely JA, et al. The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. Lancet. 1989;121:5-1220.
74. Sacco RL, Diener H-C, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et al., for the PROFESS Study Group. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. N Engl J Med. 2008;359:1238-51.
75. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, MATCH Investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): Randomised, double-blind, placebocontrolled trial. Lancet. 2004;364:331-7.
76. ESPRIT Study Group, Kjekshus PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. Lancet. 2006;367: 1665-73.
77. The ESPS Group. The European Stroke Prevention Study: Principal endpoints. Lancet. 1987;2:1351-4.
78. Diener H, 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;143:1-13.
79. Matias-Guiu J, Ferro JM, Alvarez-Sabin J, Torres F, Jiménez MD, Lago A, et al., TACIP Investigators. 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.
80. Kraft P1, de Meyer SF, Kleinschnitz C. Next-generation antithrombotics in ischemic stroke: Preclinical perspective on 'bleeding-free antithrombosis'. J Cereb Blood Flow Metab. 2012;32:1831-40.
81. Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, et al., for the CHANCE Investigators. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med. 2013;369:11-9.
82. Folsom AR, Rasmussen ML, Chambless LE, Howard G, Cooper LS, Schmidt MI, et al., The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. Prospective associations of fasting insulin, body fat distribution, and diabetes with risk of ischemic stroke. Diabetes Care. 1999;22:1077-83.

83. Kernan WN, Inzucchi SE, Sawan C, Macko RF, Furie KL. Obesity: A stubbornly obvious target for stroke prevention. *Stroke*. 2013;44:278–86.
84. Vemmos K, Ntaios G, Spengos K, Savvari P, Vemmou A, Pappa T, et al. Association between obesity and mortality after acute first-ever stroke: The obesity-stroke paradox. *Stroke*. 2011;42:30–6.
85. Klatsky AL. Alcohol and stroke an epidemiological labyrinth. *Stroke*. 2005;36:1835–6.
86. Ockene IS, Miller NH. Cigarette smoking, cardiovascular disease, and stroke: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. American Heart Association Task Force on Risk Reduction. *Circulation*. 1997;96:3243–7.
87. Myint PK, Welch AA, Bingham SA, Luben RN, Wareham NJ, Day NE, et al. Smoking predicts long-term mortality in stroke: The European Prospective Investigation into Cancer (EPIC)-Norfolk prospective population study. *Prev Med*. 2006;42:128–31.
88. 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.
89. European Carotid Surgery Trial (ECST) Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: Final results of the MRC. *Lancet*. 1998;351:1379–87.
90. Rothwell PM, Warlow CP, The European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Prediction of benefit from carotid endarterectomy in individual patients: A risk-modelling study. *Lancet*. 1999;353:2105–10.
91. Ringleb PA, Allenberg J, Brückmann H, Eckstein HH, Fraedrich G, Hartmann M, et al., for the SPACE trial. Thirty 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.
92. Mas JL, Trinquart L, Leys D, Albucher JF, Rousseau H, Viguier A, et al., EVA-3S investigators. Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis (EVA-3S) trial: Results up to 4 years from a randomised, multi-centre trial. *Lancet Neurol*. 2008;885–92.
93. McCabe DJ, Pereira AC, Clifton A, Bland JM, Brown MM, CAVATAS Investigators. Restenosis after carotid angioplasty, stenting, or endarterectomy in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS). *Stroke*. 2005;36:281–6.
94. Bonati LH, Ederle J, McCabe DJ, Dobson J, Featherstone RL, Gaines PA, et al., CAVATAS Investigators. Long-term risk of carotid restenosis in patients randomly assigned to endovascular treatment or endarterectomy in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): Long-term follow-up of a randomised trial. *Lancet Neurol*. 2009;908–17.
95. CAVATA Investigators. 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.
96. Flanigan DP, Flanigan ME, Dorne AL, Harward TR, Razavi MK, Ballard JL, SHAPPHIRE investigators. Long-term results of 442 consecutive, standardized carotid endarterectomy procedures in standard-risk and high-risk patients. *J Vasc Surg*. 2007;46:876–82.
97. Brott TG, Hobson RW 2nd, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W, et al., CREST investigators. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2010;363:11–23.
98. Mantese VA, Timaran CH, Chiu D, Begg RJ, Brott TG, CREST Investigators. The Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial (CREST): Stenting versus carotid endarterectomy for carotid disease. *Stroke*. 2010;41 Suppl: S31–4.
99. Matsumura JS, Gray W, Chaturvedi S, Yamanouchi D, Peng L, Verta P. Results of carotid artery stenting with distal embolic protection with improved systems: Protected Carotid Artery Stenting in Patients at High Risk for Carotid Endarterectomy (PROTECT) trial. *J Vasc Surg*. 2005;37:968–976.
100. Tangkanakul TC, Counsell CE, Warlow CP. Local versus general anaesthesia in carotid endarterectomy: A systematic review of the evidence. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1997;3:491–9.
101. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA*. 1995;273:1421–8.
102. Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, et al. MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: Randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;363:1491–502.
103. Cardona P, Rubio F, Martinez-Yélaños S, Krupinski J. Endarterectomy, best medical treatment or both for stroke prevention in patients with symptomatic carotid artery stenosis. *Cerebrovasc Dis*. 2007;24 Suppl 1:126–33.
104. Derdeyn CP, Chimowitz MI, Lynn MJ, Fiorella D, Turan TN, Janis LS, et al., Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis Trial Investigators. Aggressive medical treatment with or without stenting in high-risk patients with intracranial artery stenosis (SAMPPRIS): The final results of a randomised trial. *Lancet*. 2014;383:333–41.
105. Arias EJ, Derdeyn CP, Dacey RG Jr, Zipfel GJ. Advances and surgical considerations in the treatment of moyamoya disease. *Neurosurgery*. 2014;74 Suppl 1:S116–25.
106. Andaluz N, Choutka O, Vagal A, Strunk R, Zuccarello ME. Patient selection for revascularization procedures in adult Moyamoya disease based on dynamic perfusion computerized tomography with acetazolamide challenge (PCTA). *Neurosurg Rev*. 2010;33:225–32.