Guía de Práctica Clínica sobre la Prevención Primaria y Secundaria del Ictus

NOTA:

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y **su vigencia no ha sido revisada.**

Por este motivo, **se desconoce si sus recomendaciones continúan vigentes**, por lo que deben ser consideradas con precaución y aplicadas teniendo en cuenta **el juicio clínico y las circunstancias individuales de cada paciente.**

Versión Resumida

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA EN EL SNS
MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO

Gobierno de España · Ministerio de Sanidad y Consumo
Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud
Generalitat de Catalunya · Departament de Salut

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Guía de Práctica Clínica sobre la Prevención Primaria y Secundaria del Ictus

Versión Resumida

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA EN EL SNS
MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO

GOBIERNO DE ESPAÑA · MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO
Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud
Generalitat de Catalunya **Departament de Salut**

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Esta guía de práctica clínica (GPC) es una ayuda a la toma de decisiones en la atención sanitaria. No es de obligado cumplimiento ni sustituye el juicio clínico del personal sanitario.

Edición: 1/mayo/2009

Edita: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Cataluña
Roc Boronat, 81-95
08005 Barcelona

NIPO: 447-08-018-9
ISBN: 978-84-393-8021-4
Depósito Legal: B-22992-2009

© Ministerio de Sanidad y Consumo
© Centro Cochrane Iberoamericano
© Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Cataluña

Han transcurrido más de 4 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Esta GPC ha sido financiada mediante el convenio suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, Organismo autónomo del Ministerio de Sanidad y Consumo, el Centro Cochrane Iberoamericano y la Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Cataluña, en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud.

Esta guía debe citarse:

Grupo de trabajo de la Guía de prevención del ictus. Centro Cochrane Iberoamericano, coordinador. Guía de práctica clínica sobre la prevención primaria y secundaria del ictus. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Consumo. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques; 2008. Guía de práctica clínica: AATRM Núm. 2006/15.

GOBIERNO DE ESPAÑA · MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO
Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud
Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Índice

Presentación 9

Autoría y colaboraciones 11

1. Introducción 17

2. Riesgo vascular 21
- 2.1. Importancia del riesgo vascular 21
- 2.2. Factores de riesgo vascular 21
- 2.3. Tablas para la estimación del riesgo vascular 22
- 2.4. Estrategias de reducción del riesgo vascular 24

3. Clasificación etiológica del ictus 27
- 3.1. ¿Qué es un ictus? 27
- 3.2. Tipos de ictus 27

4. Prevención primaria del ictus 31
- 4.1. Factores de riesgo 31
- 4.2. Factores de riesgo no modificables 32
- 4.3. Factores de riesgo modificables 33
- 4.4. Intervenciones sobre los estilos de vida 34
- 4.5. Obesidad 51
- 4.6. Hipertensión arterial 55
- 4.7. Diabetes mellitus 63
- 4.8. Dislipemia 67
- 4.9. Síndrome metabólico 75
- 4.10. Uso de anticonceptivos orales 77
- 4.11. Terapia hormonal 79
- 4.12. Trombofilias 81
- 4.13. Otros factores y condiciones relacionados 84
- 4.14. Cardiopatías embolígenas 89
- 4.15. Estenosis asintomática de arteria carótida 108
- 4.16. Tratamiento antiagregante en la prevención primaria del ictus 113
- 4.17. Tratamiento antitrombótico en mujeres embarazadas 117
- 4.18. Riesgo de sangrado con el tratamiento anticoagulante 119
- 4.19. Hemorragia subaracnoidea 121

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

5. Prevención secundaria del ictus 127
5.1. Riesgo de un nuevo episodio de ictus isquémico o ataque isquémico transitorio 127
5.2. Intervenciones sobre los estilos de vida 130
5.3. Hipertensión arterial 132
5.4. Dislipemia 137
5.5. Terapia hormonal 141
5.6. Trombofilias 142
5.7. Hiperhomocisteinemia 143
5.8. Cardiopatías embolígenas 145
5.9. Estenosis sintomática de la arteria carótida 154
5.10. Tratamiento antitrombótico en la prevención secundaria del ictus 158
5.11. Trombosis de venas cerebrales 164
5.12. Tratamiento antitrombótico tras una hemorragia intracerebral 166

Anexos
Anexo 1. Niveles de evidencia científica y grados de recomendación 171
Anexo 2. Tablas para el cálculo del riesgo vascular (SCORE y REGICOR) 173
Anexo 3. Abreviaturas 178
Anexo 4. Declaración de intereses 180

Bibliografía 183

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Presentación

La práctica asistencial es cada vez más compleja debido a múltiples factores, entre los cuales es especialmente relevante el incremento exponencial de información científica.

Para que las decisiones clínicas sean adecuadas, eficientes y seguras, los profesionales necesitan actualizar permanentemente sus conocimientos, objetivo al que dedican importantes esfuerzos.

En el año 2003, el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (SNS) creó el Proyecto GuíaSalud con el objeto de mejorar la toma de decisiones clínicas basadas en la evidencia científica a través de actividades de formación y de la configuración de un registro de Guías de Práctica Clínica (GPC). Desde entonces, el Proyecto GuíaSalud ha evaluado decenas de GPC de acuerdo con criterios explícitos generados por su comité científico, las ha registrado y las ha difundido a través de internet.

A principios del año 2006 la Dirección General de la Agencia de Calidad del SNS elaboró el Plan de Calidad para el SNS, que contiene doce estrategias. El propósito de este plan es incrementar la cohesión del SNS y ayudar a garantizar la máxima calidad de la atención sanitaria a los ciudadanos con independencia del lugar de residencia. Formando parte de dicho plan, en 2006 se decidió impulsar el Proyecto GuíaSalud y encargar la elaboración de ocho GPC a diferentes agencias y grupos expertos en patologías prevalentes relacionadas con las estrategias de salud. Precisamente esta guía sobre la prevención del ictus forma parte de este encargo.

Además, se encargó la definición de una metodología común de elaboración de guías para el SNS, que se ha desarrollado gracias al esfuerzo colectivo de consenso y coordinación entre los grupos expertos en GPC de nuestro país. En 2007 se renovó el Proyecto GuíaSalud y se creó la Biblioteca de Guías de Práctica Clínica. Este proyecto profundiza en la elaboración de GPC e incluye otros servicios y productos de medicina basada en la evidencia. Asimismo, pretende favorecer la implementación y evaluación del uso de GPC en el SNS.

El ictus supone un importante problema de salud debido a su elevada prevalencia, a la discapacidad y alteración de la calidad de vida que genera y a su enorme impacto económico. A pesar de la evidencia científica que

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

existe, todavía se constata una importante variabilidad de las estrategias preventivas primarias y secundarias. La presente guía es el resultado del trabajo de un grupo de profesionales vinculados a distintos ámbitos y disciplinas. Todos ellos han invertido un importante esfuerzo en la elaboración de estas recomendaciones que, sin duda, ayudarán a mejorar la atención sanitaria que se presta tanto en la atención primaria como en la especializada. En el proceso de revisión, la guía ha contado con la colaboración de las sociedades científicas y las asociaciones de pacientes implicadas directamente en este problema de salud.

En esta guía se pueden encontrar respuestas a muchas de las preguntas que plantea el abordaje preventivo del ictus, las cuales vienen dadas como recomendaciones elaboradas de forma sistemática y con la mejor evidencia disponible. Esperamos que todo ello redunde en una atención de mayor calidad a estos pacientes y a sus familias, así como en una mayor homogeneidad de la atención, que es el objetivo que nos anima.

Dr. Alberto Infante Campos
Director general
Agencia de Calidad del Sistema Nacional de Salud

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Autoría y colaboraciones

Grupo de trabajo de la GPC sobre la prevención primaria y secundaria del ictus

Sònia Abilleira Castells, médica especialista en neurología, Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Cataluña (Barcelona)

Pablo Alonso Coello, médico especialista en medicina familiar y comunitaria, Centro Cochrane Iberoamericano (Barcelona)

José Álvarez Sabín, médico especialista en neurología, Hospital Universitari Vall d'Hebron (Barcelona)

Pedro Armario García, médico especialista en medicina interna, Hospital General de l'Hospitalet (Barcelona)

Enrique Arrieta Antón, médico especialista en medicina familiar y comunitaria, Centro de Salud Segovia Rural (Segovia)

Francesc Xavier Borràs Pérez, médico especialista en cardiología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona)

Antonio Gil Núñez, médico especialista en neurología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid)

Eugenio Marañón Fernández, médico especialista en geriatría y gerontología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid)

Juan Carlos Martí Canales, médico especialista en medicina familiar y comunitaria, Centro de Salud de Motril-San Antonio (Granada)

Ana Morales Ortiz, médica especialista en neurología, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia)

Juan Carlos Reverter Calatayud, médico especialista en hematología y hemoterapia, Corporació Sanitària Clínic (Barcelona)

David Rigau Comas, médico especialista en farmacología clínica, Centro Cochrane Iberoamericano (Barcelona)

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Esther Sancristóbal Velasco, médica especialista en geriatría y gerontología, Servicio de Salud del Principado de Asturias (Asturias)

Ivan Solà Arnau, área de documentación, Centro Cochrane Iberoamericano (Barcelona)

Coordinación

David Rigau Comas, Centro Cochrane Iberoamericano, coordinación de la GPC

Pablo Alonso Coello, Centro Cochrane Iberoamericano, coordinación de las GPC

Ivan Solà Arnau, Centro Cochrane Iberoamericano, diseño y ejecución de las búsquedas

Revisión externa

Antònia Agustí Escasany, médica especialista en farmacología clínica, Fundació Institut Català de Farmacologia (Barcelona)

Pedro Aranda Lara, médico especialista en nefrología, Hospital Universitario Carlos Haya (Málaga)

Carles Brotons Cuixart, médico especialista en medicina familiar y comunitaria, EAP Sardenya (Barcelona)

Jaume Campdelacreu i Fumadó, médico especialista en neurología, Hospital Universitari de Bellvitge (Barcelona)

Pere Cardona Portela, médico especialista en neurología, Hospital Universitari de Bellvitge (Barcelona)

Luis Castilla Guerra, médico especialista en medicina interna, Hospital de la Merced (Osuna, Sevilla)

Álvaro Cervera Álvarez, médico especialista en neurología, Corporació Sanitària Clínic (Barcelona)

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Meritxell Davins Riu, médica especialista en cirugía vascular y angiología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona)

Joaquim Enseñat Nora, médico especialista en neurocirugía, Corporació Sanitària Clínic (Barcelona)

Jaime Félix Dilmé Muñoz, médico especialista en cirugía vascular y angiología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona)

Eduard Diogène Fadini, médico especialista en farmacología clínica, Fundació Institut Català de Farmacologia (Barcelona)

Alejandro de la Sierra Iserte, médico especialista en medicina interna, Corporació Sanitària Clínic (Barcelona)

José Bernardo Escribano Soriano, médico especialista en neurología, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia)

Arritxu Etxeberria Agirre, farmacéutica de atención primaria Comarca Guipúzcoa Este Servicio Vasco de Salud (Osakidetza, Guipúzcoa)

José Román Escudero Rodríguez, médico especialista en cirugía vascular y angiología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona)

María del Carmen Fernández Moreno, médica especialista en neurología, Hospital de Valme (Sevilla)

Ignacio Ferreira González, médico especialista en cardiología, Hospital Universitari Vall d'Hebron (Barcelona)

Luis Javier García Frade, médico especialista en hematología y hemoterapia, Hospital Universitario Río Hortega (Valladolid)

María Dolores Jiménez Hernández, médica especialista en neurología, Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla)

José Luis Llisterri Caro, médico especialista en medicina familiar y comunitaria, Centro de Salud Josefina Belloch (Valencia)

Emilio Luengo Fernández, médico especialista en cardiología, Hospital de la Defensa (Zaragoza)

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

José Francisco Maestre Moreno, médico especialista en neurología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves (Granada)

Antonio Maiques Galán, médico especialista en medicina familiar y comunitaria, Centro de Salud de Manises (Valencia)

Gaietà Permanyer Miralda, médico especialista en cardiología, Agència d'Avaluació, Tecnologia i Recerca Mèdiques de Cataluña (Barcelona)

Itziar Pérez Irazusta, médica especialista en medicina familiar y comunitaria, Unidad Docente Medicina Familiar y Comunitaria de Guipúzcoa (Guipúzcoa)

Teresa Puig Reixach, médica especialista en epidemiología y salud pública, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona)

Rafael Rotaeche García, médico especialista en medicina familiar y comunitaria, Unidad de Atención Primaria Alza (Guipúzcoa)

Cristina Sierra Benito, médica especialista en medicina interna, Corporació Sanitària Clínic (Barcelona)

Maria Dolors Tàssies Penella, médica especialista en hematología y hemoterapia, Corporació Sanitària Clínic (Barcelona)

Colaboración externa

Edición

Núria Lluís Ramírez, bióloga, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona)

Revisión de la literatura

Arturo Martí Carvajal, médico especialista en hematología y hemoterapia, Universidad de Carabobo (Bárbula, Carabobo, Venezuela)

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Elaboración del material para pacientes

Marta Obdulia Gómez, directora general de la fundación y asociación AVAN (Associació Vallès Amics de la Neurologia) (Terrassa, Barcelona)

Cristina Urriza Espejo, colaboradora de la fundación y asociación AVAN (Associació Vallès Amics de la Neurologia) (Terrassa, Barcelona)

Reconocimientos de las sociedades científicas

Sociedad Española de Neurología

Sociedad Española de Medicina Interna

Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria SEMERGEN

Sociedad Española de Cardiología

Sociedad Española de Geriatría y Gerontología

Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia

Sociedad Española de Hipertensión

Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular

Distintos miembros de estas sociedades han participado en la autoría de la GPC

Declaración de intereses:

Todos los miembros del Grupo de trabajo, así como las personas que han participado en la colaboración experta y en la revisión externa, han realizado la declaración de intereses que se presenta en el Anexo 4.

Los puntos de vista o intereses de los financiadores no han influido en la elaboración de este documento.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

1. Introducción

Magnitud global del problema

Las enfermedades cerebrovasculares o ictus, entendidas como un trastorno circulatorio cerebral que altera de forma transitoria o definitiva el funcionamiento del encéfalo, son una de las principales causas de morbimortalidad en el mundo. Son, además, causa frecuente de discapacidad permanente, lo cual repercute muy significativamente en las familias y en la comunidad[1]. Las enfermedades cerebrovasculares o ictus se sitúan en el tercer lugar del *ranking* de las causas de muerte más frecuentes en los países desarrollados, por detrás de la enfermedad coronaria y el cáncer. También son la causa más importante de morbilidad y discapacidad a largo plazo en Europa, lo cual comporta una importante carga económica[2].

Se calcula que en el año 2007 murieron en todo el mundo unos 59 millones de personas y que las enfermedades cerebrovasculares fueron la causa de la muerte en el 10% de los casos y la causa de discapacidad en otros muchos millones[3, 4]. Hay pocas dudas, pues, de que la prevención es preferible al tratamiento[5]. La implementación de intervenciones que reduzcan la hipertensión, favorezcan una mejor dieta y ayuden en el cese del hábito tabáquico podrían evitar más muertes que todos los tratamientos trombolíticos, antiagregantes y neuroprotectores considerados conjuntamente[5].

Magnitud del problema en nuestro entorno

Existen pocos estudios sobre la incidencia del ictus en España y los que existen presentan algunas limitaciones. De forma similar a lo observado en Europa[6], los estudios muestran variaciones geográficas[7-10]. En un estudio llevado a cabo en Cataluña en el año 2002, la tasa de mortalidad cerebrovascular por cada 100.000 habitantes mayores de 24 años fue de 92 en hombres y 119 en mujeres. Las tasas de mortalidad ajustadas por edad fueron de 58 (IC [intervalo de confianza] 95%: 56 a 61) y 43 (IC 95%: 41 a 44), respectivamente[11]. La incidencia acumulada (casos fatales y no fatales) por 100.000 habitantes fue de 218 (IC 95%: 214 a 221) en hombres y de 127 (IC 95%: 125 a 128) en mujeres. Datos anteriores de un estudio elaborado en Segovia (150 nuevos casos por 100.000 habitantes)[12] muestra incidencias algo inferiores.

Las tres cuartas partes de los ictus afectan a pacientes mayores de 65 años, con lo cual, debido al envejecimiento de la población de nuestro entorno, se prevé un incremento de la incidencia y prevalencia de este pro-

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

blema de salud en los próximos años. Según datos de la encuesta de morbilidad hospitalaria, se ha producido un incremento constante del número total de pacientes ingresados con el diagnóstico principal al alta de enfermedad cerebrovascular, hasta alcanzar, en el año 2003, la cifra de 114.498 casos. Sin embargo, este incremento no parece explicarse únicamente por el crecimiento de la población[13].

La distribución de la mortalidad por enfermedad cerebrovascular por comunidades autónomas (CCAA) y durante el período 1999-2002 muestra que fue más elevada en las mujeres que en los hombres. En cambio, las tasas estandarizadas por edad fueron similares para ambos sexos, aunque fueron superiores en las mujeres de Extremadura y Galicia. Las tasas de mortalidad por enfermedad cerebrovascular más altas, tanto en hombres como en mujeres, se observaron en Andalucía y Murcia[14]. Tanto en el caso de las enfermedades cerebrovasculares como de la cardiopatía isquémica, se observa un marcado gradiente norte-sur (Figura 1)[16]. En la mitad sur de España la tasa de mortalidad por estas causas es mayor al promedio del total del país, mientras que las regiones del norte se encuentran por debajo de dicho promedio.

España se encuentra, sin embargo, entre los países que tienen una mortalidad más baja tanto para hombres como para mujeres en comparación con los países de la región norte de Europa, como los Países Bajos, Suiza, Irlanda, Islandia y los países nórdicos[1].

Estrategias poblacionales

Las patologías más prevalentes y que suponen una mayor carga asistencial, familiar y social están recibiendo una especial atención por parte de los organismos internacionales especializados en todos los países. En los países desarrollados, particularmente en el caso de las patologías crónicas, afectan a un número cada vez mayor de personas durante un período cada vez mayor y, si no son correctamente prevenidas y tratadas, pueden originar pérdidas importantes de la autonomía de quienes las padecen, lo cual supone una carga muy importante para sus cuidadores[15].

La experiencia en numerosos países desarrollados muestra que con un número reducido de intervenciones mantenidas en el tiempo es posible reducir el riesgo de muerte por ictus. Por ejemplo, en los años noventa las tasas de muerte por ictus en nuestro entorno disminuyeron en un 4% anualmente al igual que en países como Australia, Alemania, Italia o Corea del Sur[3].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Actualmente, el Ministerio de Sanidad y Consumo (MSC), con el objetivo de difundir estilos de vida y hábitos alimenticios que favorezcan la salud y el bienestar de todos los ciudadanos, ha puesto en marcha una campaña sobre hábitos saludables. El objetivo principal de dicha campaña es promocionar hábitos y estilos de vida saludables para prevenir el desarrollo de enfermedades vasculares. Esta campaña incluye, entre sus principales objetivos: sensibilizar y movilizar a la sociedad para generar una cultura de prevención de las enfermedades vasculares mediante el control de los principales factores de riesgo; promover los hábitos de vida saludables y el control de los factores de riesgo para reducir de forma significativa la incidencia de enfermedades vasculares en la población general, tanto en personas sanas como en aquellas que ya han sufrido algún tipo de enfermedad vascular; sensibilizar a la población con enfermedad vascular y con factores de riesgo de la importancia que tiene su implicación y responsabilidad en el control de su enfermedad, siguiendo las recomendaciones y controles planteados por los profesionales sanitarios y el seguimiento de los tratamientos farmacológicos, y, finalmente, impulsar una cultura de hábitos saludables: ejercicio físico y alimentación baja en grasas y sal y abandono del tabaquismo.

Alcance

Esta GPC aborda la prevención tanto primaria como secundaria del ictus en adultos. Por ictus se ha considerado tanto el episodio agudo, ya sea isquémico (ataque isquémico transitorio [AIT] e infarto cerebral) como hemorrágico. Por prevención primaria se consideran las estrategias o intervenciones dirigidas a reducir el riesgo de sufrir un primer ictus, y por prevención secundaria, las estrategias dirigidas a aquellas personas que ya han sufrido un ictus.

Por el contrario, la GPC no incluye recomendaciones acerca del diagnóstico, el tratamiento del ictus agudo o la organización de los servicios asistenciales. Estos aspectos, igualmente importantes, son objetivo de otras guías, tanto en nuestro entorno como en el ámbito internacional.

Versión resumida

Este documento constituye la versión resumida de la Guía de Práctica Clínica sobre Prevención Primaria y Secundaria del Ictus, que puede consultarse en www.guiasalud.es. Contiene la totalidad de los capítulos clínicos de

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

la versión completa y un apartado de anexos en los que se incluye la definición de los niveles de evidencia, las tablas para el cálculo del riesgo vascular, el listado de abreviaturas utilizadas y la declaración de intereses de los participantes en la elaboración de la GPC. Finalmente, se incluye también la bibliografía.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

2. Riesgo vascular

Preguntas para responder:

- ¿De qué sistemas se dispone para evaluar el riesgo vascular?
- ¿A qué población y con qué frecuencia se le debe evaluar el riesgo vascular?

2.1. Importancia del riesgo vascular

La etiología del ictus, el infarto de miocardio y la enfermedad arterial periférica son multifactoriales y las distintas RS, principalmente en prevención secundaria, han mostrado cómo diversos tratamientos previenen no sólo el ictus sino también el resto de los episodios vasculares. Por eso la decisión de iniciar una actuación o un tratamiento preventivo debe estar guiada por la estimación del riesgo de sufrir alguno de estos episodios vasculares. De esta manera, las intervenciones preventivas no reducen únicamente el riesgo de sufrir un ictus sino también el riesgo de infarto de miocardio y de enfermedad arterial periférica[18].

2.2. Factores de riesgo vascular

La enfermedad coronaria y el ictus comparten diversos factores de riesgo, pero la importancia que tiene cada uno de ellos en estas condiciones no es similar. A diferencia de la enfermedad coronaria, el factor de riesgo más importante del ictus es la hipertensión arterial (HTA) (riesgo relativo [RR]>4), siendo éste el único factor asociado de una manera consistente con todos los tipos de ictus. El resto de los factores, al igual que en la enfermedad coronaria, presentan asociaciones más moderadas (RR=2 a 4)[19].

RS de ECA

1+

Aunque recientemente se han descrito numerosos marcadores (bioquímicos, índice tobillo-brazo, grosor íntima-media por ecografía, índice cálcico coronario por tomografía computerizada), su utilidad es incierta y su aplicación estaría dirigida, en principio, a la evaluación más detallada de personas con un riesgo vascular moderado[20,21].

Estudios observacionales

2+

Han transcurrido más de cinco años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

2.3. Tablas para la estimación del riesgo vascular

Debido a la etiología multifactorial de la enfermedad vascular, cuando se estima el efecto de un determinado factor de riesgo en un individuo hay que tener en cuenta el resto de los factores. La medida del riesgo vascular de un individuo se calcula a partir de las ecuaciones de riesgo vascular, que establecen el exceso de riesgo en relación con el promedio de la población.

Las tablas para calcular el riesgo vascular más ampliamente utilizadas en nuestro entorno son: la tabla de Framingham, la tabla de REGICOR (Registre Gironí del Cor) y la tabla de SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation)[22, 24], que diferencian el cálculo por sexo y por edad como factores de riesgo no modificables y, adicionalmente, consideran las cifras de presión arterial y de colesterol, el estado de fumador o no y, en ocasiones, la presencia de diabetes.

Estudios de cohortes 2+

La Tabla 1 muestra, como ejemplo, las diferentes estimaciones según REGICOR del riesgo coronario a los 10 años en una persona de 50 años considerando la presencia o ausencia de uno o varios factores de riesgo y cifras concretas de colesterol, colesterol HDL (lipoproteínas de alta densidad) y presión arterial.

Tabla 1. Impacto sobre el riesgo coronario absoluto de la exposición a uno o múltiples factores de riesgo en un hombre de 50 años[35]

Colesterol total (mg/dl)	Colesterol HDL (mg/dl)	Diabetes	PA (mmHg)	Consumo de tabaco	Riesgo coronario*
275	62	No	115/76	No	3%
210	50	No	170/94	No	5%
210	50	No	138/88	Sí	5%
230	34	No	152/94	Sí	10%
250	32	Sí	144/90	Sí	19%

PA: Presión arterial.
***Riesgo coronario a los 10 años. Riesgo calculado con la tabla de REGICOR, válida para la población española.**

Adaptada de: Departament de Salut de la Generalitat de Cataluña. *Llibre blanc. Consens sobre les activitats preventives a l'edat adulta dins l'atenció primària.* Barcelona: Dirección General de Salud Pública, 2005.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Las tablas de Framingham se han utilizado con mucha frecuencia. Recientemente se ha desarrollado una nueva ecuación que incluye el riesgo de ictus, aunque sobreestima el riesgo en poblaciones de riesgo bajo, mientras que ocurre lo contrario en poblaciones de riesgo más elevado[25, 26]. Estudios de cohortes 2+

Las tablas de REGICOR son la calibración de la ecuación de Framingham en nuestro entorno. Estas tablas estiman el riesgo de morbimortalidad coronaria en individuos de 35 a 74 años, diferencia a los pacientes diabéticos de los que no lo son e incluye la valoración del colesterol HDL[27].

Las tablas de SCORE incluyen población de distintas regiones europeas y estiman la probabilidad de muerte vascular en población de hasta 65 años. Estas tablas recomiendan un factor corrector para el cálculo del riesgo en la población diabética e incluyen el ictus en la estimación del riesgo vascular[24].

La Tabla 2 muestra las principales características diferenciales entre las tablas de REGICOR y SCORE. En el Anexo 2 se presentan las tablas de SCORE para las áreas de bajo riesgo de Europa y REGICOR.

Tabla 2. Comparación de las principales diferencias existentes entre las tablas de REGICOR y SCORE[35]

	REGICOR	SCORE
Tipo de medida	Morbimortalidad	Mortalidad
Eventos incluidos	Infarto de miocardio mortal o no mortal o silente, angina.	Muerte coronaria, enfermedad vascular cerebral, arteriopatía periférica, insuficiencia cardiaca, entre otras.
Definición de alto riesgo	>10%	>5%
Metodología	Calibración de una ecuación basada en un estudio de cohortes. Validada en nuestro medio.	Ecuación basada en un estudio de cohortes. Calibrada en nuestro medio.
Valoración específica de los pacientes diabéticos	Sí	No*

*La ecuación SCORE los considera de alto riesgo.

Adaptada de: Departament de Salut de la Generalitat de Cataluña. *Llibre blanc. Consens sobre les activitats preventives a l'edat adulta dins l'atenció primària.* Barcelona: Dirección General de Salud Pública, 2005.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

A partir de los diferentes estudios de calibración, validación y análisis comparativo de las distintas tablas, se observa que todas ellas proporcionan estimaciones todavía poco precisas[29-31]. Por todo lo expuesto, actualmente estas tablas son una herramienta diagnóstica complementaria que hay que considerar conjuntamente con las características individuales de cada paciente concreto[18]. La decisión subsiguiente de implantar una estrategia preventiva y, más aún, en el caso de ser farmacológica, debe considerar el balance riesgo-beneficio de ésta y los valores y preferencias del paciente.

Estudios de cohortes 2+

A partir de las diferencias destacadas entre las distintas tablas de estimación del riesgo vascular, se desprende que éstas no identifican el mismo perfil de pacientes de riesgo elevado. Por tanto, un mismo paciente puede ser o no candidato para recibir tratamiento, dependiendo de la tabla de cálculo de riesgo que se esté usando[32]. El impacto económico de recomendar el uso generalizado de una de las tablas existentes es una pregunta muy relevante pero que excede el alcance de esta guía.

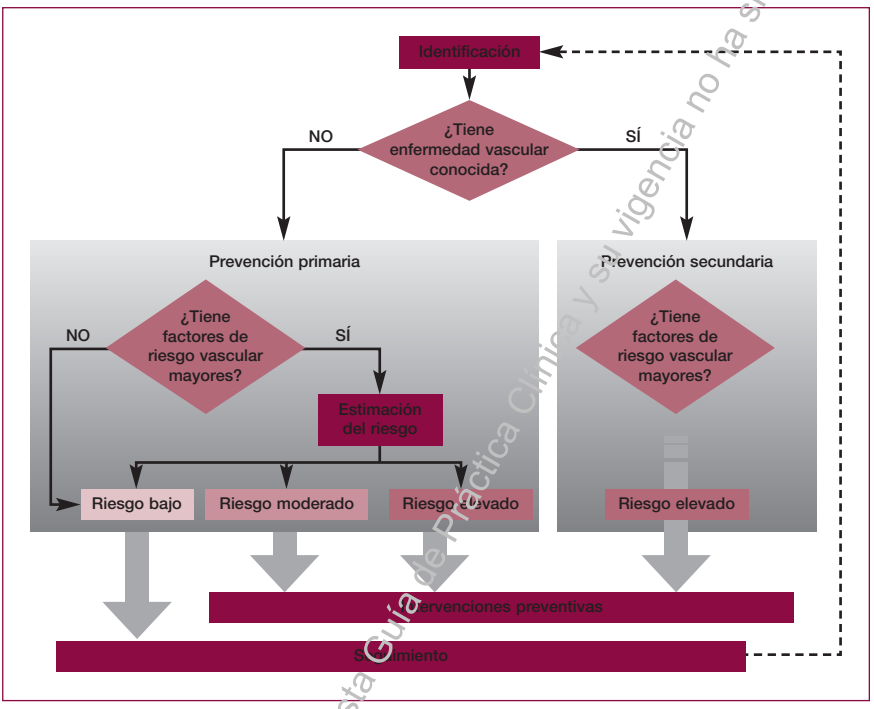
2.4. Estrategias de reducción del riesgo vascular

La decisión de iniciar estrategias preventivas en la población general de alto riesgo todavía está sujeta a un amplio debate sobre su efectividad real y su eficiencia en relación con el coste y la asignación de recursos. Habitualmente se considera un riesgo vascular elevado una estimación superior al 5% de sufrir un episodio vascular mortal a los 10 años según las tablas de SCORE o una estimación superior al 20% de sufrir un episodio coronario (fatal o no) a los 10 años según las tablas de REGICOR[24, 27].

Todas estas tablas son para el uso específico en sujetos sin enfermedad vascular conocida. Las personas en las que existe evidencia de enfermedad vascular previa presentan, indistintamente del cálculo obtenido en la tabla, un riesgo vascular elevado y deben ser objeto de estrategias preventivas y terapéuticas más intensivas[18]. En la Figura 1 se muestra una propuesta de algoritmo de actuación según la estimación del riesgo vascular.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su contenido no ha sido revisada.

Figura 1. Algoritmo de actuación según la estimación del riesgo vascular[1].



Adaptada de: Ministerio de Sanidad y Consumo. *Estrategia en Cardiopatía Isquémica del Sistema Nacional de Salud*. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, Centro de Publicaciones, 2006.

A pesar de lo expuesto anteriormente no existen ensayos clínicos que evalúen la eficacia de distintas estrategias preventivas sobre la base de poblaciones con diferente riesgo vascular. Por otra parte, una revisión sistemática (RS) mostró que la utilización de las tablas de riesgo vascular no disminuye el riesgo vascular global[25]. No obstante, en un reciente estudio realizado en pacientes con niveles elevados de colesterol en plasma que requerían tratamiento hipolipemiante, aquellos que fueron informados sobre su nivel de riesgo vascular mostraron un descenso más considerable en niveles de colesterol y, en definitiva, del perfil de riesgo[33].

ECA
RS de ECA
1+

Es importante calcular el riesgo vascular global en los pacientes que así lo requieran, un cálculo que actualmente no se realiza de manera habitual. Concretamente, en un estudio europeo realizado en atención primaria se observó que únicamente un 13% de los médicos consultados lo realiza en sus pacientes de forma sistemática, mientras que un 43% sólo lo hace de manera ocasional[34].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Resumen de la evidencia

2+	Existen diferentes sistemas para evaluar el riesgo vascular en la población general, aunque todos ellos presentan limitaciones[22-32].
2+	La tabla de Framingham sobreestima el riesgo vascular en nuestro medio[25, 26].
2+	La tabla SCORE evalúa la mortalidad vascular e incluye el riesgo de muerte por ictus[24].
2+	La tabla REGICOR evalúa el riesgo de morbimortalidad coronaria validada en nuestro medio[23].

Recomendaciones

B	Se recomienda calcular el riesgo vascular mediante una tabla de riesgo de las existentes (REGICOR o SCORE) como herramienta diagnóstica complementaria en la evaluación clínica de los pacientes.
B	Para calcular el riesgo de ictus se recomienda la tabla de SCORE.
✓	Se debe valorar el riesgo vascular a partir de los 40 años, al menos una vez cada 5 años.
✓	En pacientes con riesgo vascular elevado, se debe valorar al menos anualmente.
✓	Es importante la formación de los profesionales sanitarios en el cálculo del riesgo vascular así como su integración en los sistemas de información en la propia consulta.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

3. Clasificación etiológica del ictus

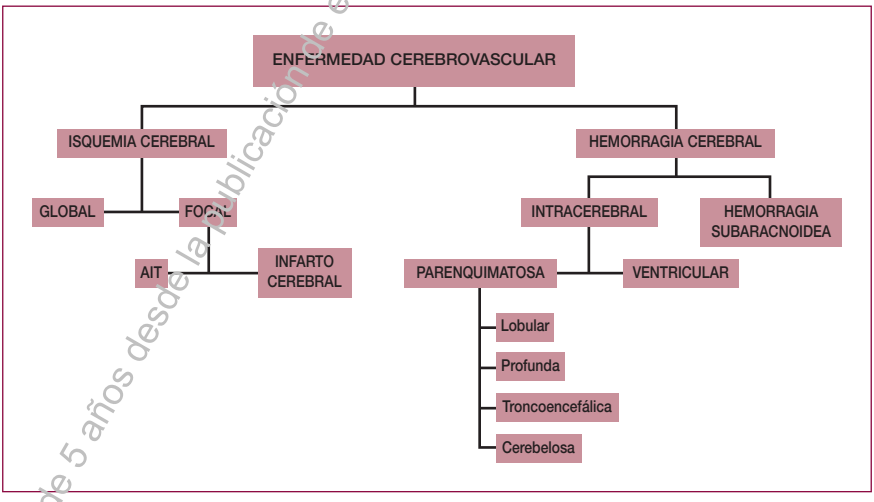
3.1. ¿Qué es un ictus?

La enfermedad cerebrovascular o ictus está causada por un trastorno circulatorio cerebral que altera transitoria o definitivamente el funcionamiento de una o varias partes del encéfalo[36]. Existen varios tipos de ictus que, según la naturaleza de la lesión producida, puede causar isquemia cerebral o hemorragia cerebral.

3.2. Tipos de ictus

La enfermedad cerebrovascular aguda se clasifica en dos grandes grupos: isquémica y hemorrágica[36]. La enfermedad cerebrovascular isquémica puede ser global o focal; dentro de esta última, a su vez, destacan dos grandes grupos: el ataque isquémico transitorio (AIT) y el infarto cerebral. Las estrategias de tratamiento y prevención (primaria y secundaria) y el pronóstico dependerán de la causa y de la localización de éstos (Figura 2).

Figura 2. Clasificación clínica de los ictus según su naturaleza[36]



Adaptado de: Díez-Tejedor E, Fuentes B, Gil Núñez AC, Gil Peralta A, Matías Guiu J, por el comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN. *Guía para el tratamiento preventivo de la isquemia cerebral.* En: *Guía para el tratamiento y prevención del ictus. Guías y protocolos de la SEN*. En Díez-Tejedor (ed.). ISBN: 84-8124-225-X. Barcelona: Prous Science, 2006:133-183.

Han transcurrido mas de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Según la naturaleza de la lesión, los dos grandes tipos de ictus son:

- **Ictus isquémico establecido o infarto cerebral:** se produce cuando la isquemia cerebral es lo suficientemente prolongada en el tiempo como para producir un área de necrosis tisular[36]. Se considera que ha sido prolongado cuando el déficit neurológico tiene una duración superior a 24 horas. Hay diversos tipos de infarto cerebral según sea su mecanismo de producción y la localización topográfica[36].

  – **AIT:** es un episodio breve de isquemia cerebral focal que se produce como consecuencia del déficit de aporte sanguíneo en una zona irrigada por un sistema arterial. Es reversible y no existe déficit neurológico tras su finalización. Recientemente se ha modificado la definición del AIT: teniendo en cuenta las limitaciones de la definición clásica ('disfunción cerebral focal de duración inferior a 24 horas'), el TIA Working Group redefine el AIT como un episodio breve de disfunción neurológica, con síntomas clínicos que duran menos de una hora y sin evidencia de infarto en las técnicas de neuroimagen.

- **Ictus hemorrágico:** es la extravasación de sangre dentro del encéfalo como consecuencia de la rotura de un vaso. Según su localización puede ser cerebral (intraparenquimatosa o ventricular) o subaracnoidea.

Según la causa etiológica, los diferentes subtipos de ictus isquémico son los siguientes[36]:

- **Ictus isquémico (AIT o infarto cerebral) aterotrombótico por aterosclerosis de arteria grande:** es un infarto generalmente de tamaño medio o grande, de topografía cortical o subcortical y localización carotídea o vertebrobasilar, en el que se cumple alguno de los dos criterios siguientes:

  – Presencia de aterosclerosis con estenosis: estenosis mayor o igual al 50% del diámetro de la luz vascular u oclusión de una arteria extracraneal o de una arteria intracraneal de gran calibre (cerebral media, cerebral posterior o tronco basilar), en ausencia de otra etiología que lo explique.

  – Aterosclerosis sin estenosis por la presencia de placas o de una estenosis inferior al 50% en la arteria cerebral media, cerebral posterior o basilar, en ausencia de otra etiología. Deben concurrir al menos dos de los siguientes factores de riesgo vascular cerebral: persona mayor de 50 años, HTA, diabetes mellitus, tabaquismo o hipercolesterolemia.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

- **Ictus isquémico cardioembólico:** generalmente es de tamaño medio o grande, de topografía habitualmente cortical, para el que existe evidencia (en ausencia de otra etiología alternativa) de alguna de las siguientes cardiopatías embolígenas: presencia de un trombo o un tumor intracardiaco, estenosis mitral (EM) reumática, prótesis aórtica o mitral, endocarditis, fibrilación auricular, enfermedad del nodo sinusal, infarto agudo de miocardio en los tres meses previos con o sin aneurisma ventricular izquierdo o acinesia extensa o presencia de hipocinesia cardiaca global o discinesia independientemente de la cardiopatía subyacente.

- **Enfermedad oclusiva de pequeño vaso arterial (infarto lacunar):** es un infarto pequeño (diámetro menor de 1,5 cm) en la zona de una arteria perforante cerebral, que habitualmente ocasiona un síndrome clínico lacunar (hemiparesia motora pura, síndrome sensitivo puro, síndrome sensitivomotor, hemiparesia-ataxia o disartria-mano torpe) en un paciente con antecedentes de HTA u otros factores de riesgo vascular, en ausencia de otra etiología que lo explique.

- **Ictus isquémico de etiología inhabitual:** es un infarto de tamaño pequeño, mediano o grande, de localización cortical o subcortical, en territorio carotídeo o vertebrobasilar en un paciente en el que se ha descartado el origen aterotrombótico, cardioembólico o lacunar. Puede ser causado por enfermedades sistémicas (alteraciones metabólicas, trastornos de la coagulación, conectivopatías, síndrome mieloproliferativo o procesos infecciosos) o por otras causas como la trombosis venosa cerebral, migraña, aneurisma del septo, disecciones arteriales, displasia fibromuscular, malformación arteriovenosa, angeítis, o por causa yatrógena.

- **Ictus isquémico de etiología indeterminada:** es un infarto de tamaño medio o grande, de localización cortical o subcortical, en territorio carotídeo o vertebrobasilar, en el que, tras un exhaustivo estudio diagnóstico, se han descartado los subtipos aterotrombótico, cardioembólico, lacunar y de causa inhabitual. También puede considerarse indeterminado en el caso de coexistir más de una posible etiología o en los casos en los que se lleve a cabo un estudio incompleto o insuficiente para descartar otras causas.

Han transcurrido más de 3 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

4. Prevención primaria del ictus

Pregunta para responder:

- ¿Cuáles son los principales factores de riesgo de sufrir un episodio de ictus?

4.1. Factores de riesgo

Esta GPC presenta los factores de riesgo de sufrir un ictus, tanto los modificables como los no modificables, y ofrece recomendaciones para los principales factores para los que se dispone de intervenciones que pueden reducir dicho riesgo (Tabla 3). Las recomendaciones que se presentan se sitúan en el contexto de su impacto específico sobre el ictus, aunque están íntimamente ligadas con la reducción global del riesgo vascular.

Tabla 3. Factores de riesgo del ictus isquémico[36]

No modificables	Asociación fuerte	Asociación débil
Edad	Hipertensión arterial	Síndrome metabólico
Sexo	Tabaquismo	Consumo de drogas
Raza o etnia	Diabetes mellitus	Anticonceptivos orales
Bajo peso al nacer	Fibrilación auricular	Migraña
Factores hereditarios	Hipercolesterolemia	Hiperhomocisteinemia
	Estenosis de la arteria carótida	Elevación de la Lp(a)
	Enfermedad de células falciformes	Inflamación e infección
	Terapia hormonal	Obesidad y distribución de la grasa corporal
	Alcoholismo	Inactividad física
	Hipertrofia ventricular izquierda	Factores dietéticos
	Hipercoagulabilidad	Ciertas cardiopatías embolígenas
	Ictus isquémico o AIT previo	Otros: síndrome de apnea obstructiva del sueño, ciertos estados inflamatorios o infecciones

Adaptado de: Díez-Tejedor E, Fuentes B, Gil Núñez AC, Gil Peralta A, Matías Guiu J, por el comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN. *Guía para el tratamiento preventivo de la isquemia cerebral.* En: *Guía para el tratamiento y prevención del ictus*. Guías y protocolos de la SEN. En Díez-Tejedor (ed.). Ed. ISBN: 84-8124-225-X. Barcelona: Prous Science, 2006: 133-83.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

4.2. Factores de riesgo no modificables

La prevención primaria del ictus está orientada a la actuación sobre los factores de riesgo vascular modificables. A pesar de ello, los factores de riesgo no modificables identifican a aquellos sujetos que tienen un riesgo más elevado de padecer un ictus y que pueden beneficiarse de un control más riguroso de los factores modificables.

4.2.1. Edad

La edad es el principal factor de riesgo no modificable para el ictus. Aunque las cifras varían considerablemente, incluso dentro de una misma región, la incidencia de ictus se duplica aproximadamente cada 10 años a partir de los 55 años[37-39]. A partir de los 75 años, las tasas específicas de mortalidad vascular por grupo de edad (década) se sitúan en la primera causa de muerte[40].

Estudios observacionales

2++

4.2.2. Sexo

Las muertes por enfermedad vascular en España son más numerosas en mujeres que en hombres, aunque la tasa ajustada por edad y tipo de enfermedad vascular es superior en los hombres. Esta tendencia es similar en otros entornos[40-42]. Puede parecer potencialmente paradójico, pero tiene un origen bien conocido: en primer lugar, un mayor riesgo vascular de los hombres para una misma edad y, en segundo lugar, la enfermedad vascular es mucho más frecuente en edades avanzadas de la vida, cuando el número de mujeres es superior al de los hombres y, por tanto, las muertes atribuibles por ictus son más numerosas en las mujeres[43].

Estudios observacionales

2++/2+

4.2.3. Raza o etnia

En diversos estudios observacionales desarrollados en Estados Unidos se ha visto que las personas de origen afroamericano e hispanoamericano presentan una mayor incidencia y mortalidad por ictus[44-47]. En concreto, un estudio mostró que la incidencia de ictus en población negra fue un 38% superior que en población blanca[48]. Una de las explicaciones que se han sugerido a este fenómeno es la mayor prevalencia de factores de riesgo como la hipertensión o la diabetes entre la población negra, aunque es improbable que estos factores puedan explicar el exceso de carga en ciertas razas. En nuestro entorno, un estudio de casos y contro-

Estudios observacionales

2++/2+

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

les no mostró diferencias significativas para los principales factores de riesgo entre población española y noreuropea que habían sufrido un ictus, excepto para la hipertensión, que fue más frecuente en población española[49].

El factor de la raza parece influir igualmente en la respuesta al tratamiento. Así, la respuesta a los antiagregantes podría ser distinta entre diferentes razas o etnias[50]. De modo parecido, una RS mostró resultados diferentes para la prevención de eventos vasculares con los tratamientos antihipertensivos en población blanca, negra o asiática[51].

RS de ECA

1+

4.2.4. Antecedentes familiares

La presencia de antecedentes familiares de ictus se ha asociado con un riesgo más elevado de ictus[52]. Eso podría deberse a la transmisión hereditaria de los factores de riesgo clásicos, la transmisión hereditaria de una mayor susceptibilidad a esos factores, el hecho de compartir determinados factores ambientales o estilos de vida y a la interacción entre todos ellos[53].

Estudios observacionales

2++

Una RS de 53 estudios observacionales mostró que los gemelos y las personas con antecedentes familiares de ictus presentaban un riesgo más elevado de padecer un ictus según fueran estudios de cohortes o casos control (*odds ratio* [OR]: 1,30; IC 95%: 1,2 a 1,5 y OR: 1,76; IC 95%: 1,7 a 1,9, respectivamente) en comparación con la población general. Además, los gemelos homocigóticos mostraron una historia de ictus más concordante que los gemelos heterocigóticos. La mayoría de los estudios incluidos en esta revisión no diferenciaron los tipos de ictus en isquémicos o hemorrágicos, de modo que resulta de difícil interpretación el hecho de que entidades patológicas tan diferenciadas puedan compartir un mismo sustrato genético. La revisión mostró una relación para los ictus isquémicos de vaso pequeño y grande, pero no para los de tipo cardioembólico[54].

RS de estudios observacionales

2+

4.3. Factores de riesgo modificables

Existen diversos factores de riesgo de padecer un primer ictus para los que hay evidencia de que un tratamiento adecuado puede reducir este riesgo. Estos factores son, por tanto, modificables a través de una intervención terapéutica. El ictus comparte bastantes factores de riesgo, en mayor o menor grado de asociación, con la enfermedad coronaria[55], con la diferencia de que,

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

en el caso del ictus, la HTA es el factor más importante. Entre los factores asociados modificables se encuentran el tabaquismo, la diabetes, la dislipemia, la obesidad y la inactividad física. El grado de asociación de los diferentes factores de riesgo modificables con el ictus y las recomendaciones relacionadas para su control se exponen a lo largo de la GPC.

Recientemente se comienza a atribuir un aumento del riesgo de ictus a ciertas condiciones o marcadores, aunque la evidencia disponible no es por el momento concluyente. Entre éstos se encuentran algunos marcadores inflamatorios (recuento de leucocitos, la proteína C reactiva o ciertas infecciones), el fibrinógeno, la presencia de microalbuminuria o el nivel en plasma de cistatina C[21, 56].

Estudios observacionales 2+

Opiniones de expertos 4

Resumen de la evidencia

2++	La edad es el principal factor de riesgo no modificable de ictus[37-40].
2++	Las muertes por enfermedad vascular son superiores en mujeres, en parte debido a que hay más mujeres con edad avanzada[40-43].
2++/2+	Factores como la raza tienen una relación incierta con el ictus[44-49].
2++	Las personas con antecedentes de ictus en la familia tienen una mayor probabilidad de sufrir un ictus[54].

Recomendaciones

✓	Se recomienda la monitorización y el control más estricto de los factores de riesgo vascular en las personas con factores de riesgo no modificables, en especial en pacientes de edad avanzada y con antecedentes familiares de ictus.

4.4. Intervenciones sobre los estilos de vida

Pregunta para responder:

- Las intervenciones sobre los estilos de vida, ¿reducen el riesgo de sufrir un episodio de ictus?

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y la evidencia no ha sido revisada.

En un primer escalón, en la prevención primaria de la enfermedad vascular, cobra una gran importancia la detección, en un individuo, de ciertos factores de riesgo relacionados con los estilos de vida. Hay pocas dudas de los beneficios que pueden aportar para la salud vascular, por ejemplo, el cese del hábito tabáquico, una dieta equilibrada o bien la realización de ejercicio de forma regular. Se sabe que los estilos de vida saludables influyen de forma interrelacionada con otras patologías[57]. Todo eso indica que las intervenciones orientadas a promocionar hábitos saludables son potencialmente coste-efectivas. Sin embargo, hay más incertidumbre sobre cómo se puede influir individualmente o poblacionalmente a partir de iniciativas en salud pública sobre los estilos de vida en personas con un riesgo vascular elevado.

4.4.1. Alcoholismo

Preguntas para responder:

- ¿El consumo de alcohol modifica el riesgo de sufrir un ictus?
- ¿Qué estrategias existen para reducir el consumo de alcohol en personas con un consumo excesivo?

La asociación del ictus con el consumo de alcohol actualmente es una cuestión controvertida[58]. Se localizaron dos RS de estudios observacionales que analizaron específicamente el riesgo de ictus para diferentes niveles de consumo de alcohol y para el tipo de bebida. Además, otras tres RS analizaron el consumo de alcohol y su asociación con el riesgo coronario[59-61]. En general, las revisiones muestran una relación en forma de J para el riesgo de morbimortalidad coronaria y el consumo de alcohol, es decir, consumos pequeños podrían tener un efecto protector frente a un efecto perjudicial con consumos mayores.

RS de estudios observacionales

2+

En el caso concreto del ictus, una RS (19 estudios de cohortes, 16 casos y controles) mostró una relación no lineal con un importante aumento del riesgo de ictus con consumos importantes y efectos probablemente beneficiosos con consumos leves o moderados[62]. Comparado con las personas abstemias, el consumo de menos de 12 g/d o <1 unidad al día de alcohol se asoció a una reducción del riesgo de ictus total (RR: 0,83; IC 95%: 0,75 a 0,91) e isquémico (RR: 0,80; IC 95%: 0,67 a 0,96). En cambio, el consumo de más de 60 g/d (>5 unidades al día) se asoció a un incremento del riesgo total de ictus total (RR: 1,64; IC 95%: 1,39 a 1,93), is-

RS de estudios observacionales

2+

Han transcurrido más de 3 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Tabla 4. Riesgo relativo de ictus asociado al consumo de alcohol*[62]

Características (número de estudios)	Consumo de alcohol	
	<12 g/d	>60 g/d
Total (35)	0,83 (0,75 a 0,91)	1,64 (1,39 a 1,93)
Isquémico (15)	0,80 (0,67 a 0,96)	1,69 (1,34 a 2,15)
Hemorrágico (12)	0,79 (0,60 a 1,05)	2,18 (1,48 a 3,20)
Hombres (27)	0,89 (0,79 a 1,01)	1,76 (1,57 a 1,98)
Mujeres (16)	0,66 (0,61 a 0,71)	4,29 (1,30 a 15,14)

*** Los valores representan el riesgo relativo (RR) y el intervalo de confianza (IC) del 95%.**
Adaptado de: Reynolds K *et al*.[62], Lewis B, Nolen JD, Kinney GL, Sathya B, He J. *Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis.* JAMA: 2003; 289(5):579-88.

químico (RR: 1,69; IC 95%: 1,34 a 2,15) y hemorrágico (RR: 2,18; IC 95%: 1,48 a 3,20) (Tabla 4). No obstante, estudios de cohortes posteriores muestran resultados inconsistentes[63-67].

RS de estudios observacionales 2+

Una RS (14 estudios de cohortes, 12 casos y controles) evaluó el consumo de vino y cerveza y su relación con una variable combinada de infarto de miocardio, enfermedad coronaria e ictus (isquémico y hemorrágico). De manera global, la reducción de riesgo para consumidores de vino fue de un 32% (RR: 0,68; IC 95%: 0,59 a 0,77) y de un 22% en el caso de la cerveza (RR: 0,78; IC 95%: 0,70 a 0,86). Según los resultados de cuatro estudios que analizaron el riesgo de ictus, la reducción fue significativa para los consumidores de vino (RR: 0,43; IC 99%: 0,24 a 0,78), pero no para los consumidores de cerveza (RR: 0,67; IC 99%: 0,41 a 1,10)[68].

RS de estudios observacionales 2+

Una RS de estudios observacionales mostró que el consumo de cantidades de alcohol superiores a 150 g/d se asocia a un riesgo dos veces superior de sufrir un ictus hemorrágico, sobre todo en hombres. El efecto en mujeres fue más inconsistente[69]. Un consumo de alcohol de <150 g/d se asoció a un efecto protector sólo en el análisis de los estudios de casos y controles.

El efecto protector observado del alcohol podría deberse a potenciales sesgos presentes en los estudios. Un potencial sesgo de publicación favorecería que los estudios positivos se publicaran con mayor frecuencia sobrestimando el potencial beneficio del alcohol. Por otro lado, las personas

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

clasificadas como abstemias en los estudios podrían serlo por presentar un mayor número de comorbilidades, lo cual implicaría un peor pronóstico de éstas. En la Tabla 5 se presentan las equivalencias de unidades de alcohol y volumen de las bebidas para calcular el nivel de consumo de alcohol a partir de unidades de medida.

Tabla 5. Equivalencias de unidades de alcohol y volumen de las bebidas[75]

1 UBE: 200 ml de cerveza (caña o quinto), o 100 ml de vino (vaso pequeño), o 50 ml de vino generoso (jerez), o 50 ml de cava (1 copa), o 25 ml de licor (1 carajillo)		
2 UBE: 1 copa de coñac (50 ml), o 1 combinado (50 ml), o 1 vermut (100 ml), o 1 whisky (50 ml)		
Tipo de bebida	**Volumen**	**Número de unidades**
Vino	1 vaso (100 cc)	1
	1 l	10
Cerveza	1 caña (200 cc)	1
	1 l	5
Copas	1 copa (50 ml)	2
	1 carajillo (25 ml)	1
	1 combinado (50 ml)	2
	1 l	40
Jerez, cava, vermut	1 copa (50 ml)	1
	1 vermut (100 ml)	2
	1 l	20

UBE: unidad de bebida estándar, equivalente a 10 g de alcohol puro

Adaptado de: Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria; Grupo de Trabajo de Alcohol de la semFYC. *Recomendaciones semFYC: Alcohol.* Barcelona: 2000.

Estrategias para modificar el consumo de alcohol

Las intervenciones de tipo informativo de duración reducida (de 5 a 20 minutos) se han mostrado efectivas para reducir el consumo de alcohol en personas con un consumo considerado de riesgo[70]. Una RS reciente (21 ECA, 7.286 pacientes) de estudios realizados en atención primaria con pacientes con un consumo de riesgo de alcohol mostró que las intervenciones de duración reducida consiguieron una reducción significativa en el consumo[71]. Otras RS previas mostraron resultados similares[72, 73].

RS de ECA
1+

El carácter específico de esos trastornos justifica la existencia de GPC que abordan de forma detallada el tratamiento de los pacientes con un consumo de riesgo de alcohol y el manejo del síndrome de dependencia del alcohol[74].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Resumen de la evidencia

2+	El consumo elevado de alcohol incrementa el riesgo de enfermedad vascular en general y del ictus en particular, además de tener otros efectos perjudiciales en la salud[62].
2+	El consumo de una o dos unidades de alcohol al día no parece ser un factor perjudicial; es más, incluso podría ser un factor protector sobre el desarrollo de episodios vasculares, incluido el ictus[62].
1++	Las intervenciones de tipo informativo de duración reducida son eficaces para disminuir el consumo de alcohol[71].

Recomendaciones

A	Se recomienda evitar el consumo de alcohol superior a dos unidades al día.
A	Se recomiendan las intervenciones de tipo informativo de duración reducida en las personas con un consumo que pueda ser considerado perjudicial para la salud, con el objetivo de reducir el consumo.
✓	Es importante detectar el abuso de consumo de alcohol como parte del examen clínico rutinario y como mínimo cada 2 años, sobre todo ante problemas que puedan estar relacionados con el abuso del consumo de alcohol o antes de prescribir fármacos que puedan presentar interacciones con éste.
✓	En pacientes no bebedores se recomienda no promover el consumo de alcohol.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

4.4.2. Tabaquismo

Preguntas para responder:

- El consumo de tabaco, de forma activa o pasiva, ¿aumenta el riesgo de sufrir un episodio de ictus?
- ¿Qué intervenciones existen para cesar el hábito tabáquico?

Existe una asociación conocida entre el consumo de tabaco y el cáncer de pulmón, orofaringe, laringe, esófago, vejiga, riñón, páncreas y cuello de útero, patología respiratoria (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, reagudizaciones asmáticas, entre otras), patología vascular (cardiopatía isquémica, ictus, claudicación intermitente, etc.)[55, 76], así como con la mortalidad general[77].

Estudios observacionales

2++

Tabaquismo activo

Una RS de estudios observacionales mostró que el riesgo de ictus en personas fumadoras de ambos sexos y de cualquier edad fue un 50% superior al riesgo entre los no fumadores[78]. Asimismo, otra RS de estudios observacionales mostró que el consumo de tabaco se asocia de forma consistente a un riesgo de dos a tres veces superior de sufrir ictus hemorrágico, principalmente una hemorragia subaracnoidea (HSA)[69]. Por otro lado, un amplio estudio de casos y controles internacional (Interheart) mostró que el riesgo de enfermedad coronaria se asocia al consumo de cualquier tipo de tabaco, incluso al consumo de uno a cinco cigarrillos al día[55].

RS de estudios observacionales

2++

Estudios de casos y controles

2+

El abandono del hábito tabáquico reduce considerablemente el riesgo de sufrir diferentes enfermedades vasculares, incluidos el ictus, la enfermedad coronaria, la enfermedad vascular periférica y la muerte vascular. La disminución del riesgo es proporcional a la duración del cese del hábito tabáquico[79]. Una RS mostró una reducción de la mortalidad de un 36% en pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria que abandonaron el hábito tabáquico[80].

RS de estudios observacionales

2++

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Tabaquismo pasivo

Cada vez se dispone de más datos que ponen de relieve los efectos del tabaco sobre los llamados fumadores pasivos[81]. Una RS de estudios de cohortes y de casos y controles mostró un exceso de riesgo del 30% de enfermedad coronaria en no fumadores cuyas parejas son fumadoras en comparación con los no fumadores cuyas parejas no fuman. Los datos sugieren un efecto significativo en dosis de exposición relativamente bajas[76]. Datos posteriores sobre enfermedad coronaria e ictus confirman la importancia de este problema de salud pública en otros países[82, 83]. En concreto en nuestro país, la exposición al tabaco ambiental en el trabajo y en el hogar podría ser responsable de 1.228 muertes por cáncer de pulmón y 3.237 muertes por enfermedad coronaria[84].

Estudios observacionales
2++
Series de casos
3

Intervenciones para promover el cese del hábito tabáquico

Reducir el consumo

Es razonable intentar reducir el daño producido por el consumo continuo de tabaco en los fumadores que no pueden o no quieren dejar de fumar. Los posibles enfoques para reducir la exposición a las toxinas del tabaco incluyen disminuir la cantidad de tabaco consumido y usar productos menos tóxicos. Las intervenciones evaluadas en los ensayos controlados han intentado predominantemente disminuir el número de cigarrillos fumados[85]. Una RS concluyó que no hay datos suficientes sobre el beneficio a largo plazo que apoyen firmemente el uso de las intervenciones concebidas para ayudar a los fumadores a reducir el consumo de tabaco pero sin abandonar el hábito[85].

RS de ECA
1++

Cesar el consumo

En numerosos estudios se ha puesto de relieve la eficacia de diferentes estrategias orientadas al cese del hábito tabáquico. En una RS (39 ECA, 31.000 pacientes) el consejo breve se mostró moderadamente eficaz, y aumentaron las tasas de abandono tabáquico (OR: 1,74; IC 95%: 1,48 a 2,05). Las intervenciones más intensivas son ligeramente más efectivas que las intervenciones breves[86].

RS de ECA
1++

En una RS, el tratamiento sustitutivo con nicotina en cualquier forma de administración aumentó el porcentaje de personas abstinentes en más de un 70% (OR: 1,77; IC 95%: 1,66 a 1,88)[87]. Otra RS

RS de ECA
1++

Han transcurrido más de 3 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

mostró que los antidepresivos (bupropión y nortriptilina) doblaron la tasa de las personas abstinentes a largo plazo, mientras que los inhibidores de la recaptación de la serotonina no lo hicieron[88]. En todos los casos los pacientes seguían además un programa de ayuda para incrementar la motivación. Los resultados indican que el modo de acción del bupropión y la nortriptilina es independiente de su efecto antidepresivo y que tienen una eficacia similar al reemplazo de nicotina. Los efectos adversos con ambos fármacos raramente son graves y no tienen como resultado la interrupción del tratamiento.

Más recientemente, una RS sobre la vareniclina (6 ECA, 4.924 pacientes), un agonista de los receptores de la nicotina, ha mostrado una mayor eficacia que el placebo o el bupropión para conseguir el cese del hábito tabáquico a los 6 meses[89]. RS de ECA 1++

Estrategias poblacionales

Debido a la evidencia de que se dispone sobre los efectos perjudiciales del tabaquismo pasivo, varios países han implementado legislaciones para prohibir fumar en bares o en el lugar de trabajo[90]. Distintos estudios observacionales han evaluado el impacto de las estrategias de estas prohibiciones y han observado que la salud de los trabajadores mejora y que éstos presentan menos síntomas respiratorios, una mejora de la capacidad pulmonar e incluso una menor morbilidad coronaria[90-95]. Estudios observacionales 2+/2++

Resumen de la evidencia

2++	El consumo de tabaco se asocia a un incremento del riesgo de enfermedad vascular, ictus, patología respiratoria y diversos tipos de cáncer[55, 69, 76-78].
2++	El aumento del riesgo vascular se observa también en los fumadores pasivos[76].
2++	El abandono del hábito tabáquico reduce el riesgo de padecer enfermedades vasculares, entre ellas el ictus[80].
1++	Diversas intervenciones farmacológicas orientadas a conseguir el cese del hábito tabáquico como el tratamiento sustitutivo con nicotina, bupropión, nortriptilina* o vareniclina se han mostrado eficaces[86-89].

* La nortriptilina no tiene aprobada esta indicación.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Recomendaciones

✓	La anamnesis de cualquier paciente debe explorar el hábito tabáquico.
A	El consejo profesional constituye la opción terapéutica fundamental para abandonar el tabaquismo. Se debe recomendar la abstinencia o el abandono del hábito tabáquico y evitar la exposición pasiva al tabaco.
A	Se recomienda el tratamiento sustitutivo con nicotina, bupropión, nortriptilina* o vareniclina como parte de programas estructurados de deshabituación tabáquica con el objetivo de aumentar el porcentaje de abandono del hábito tabáquico.
✓	Es necesario priorizar las estrategias de deshabituación tabáquica en las personas fumadoras o en poblaciones de riesgo como jóvenes y clases sociales desfavorecidas.

* La nortriptilina no tiene esta indicación aprobada.

4.4.3. Consumo de drogas ilícitas

Pregunta para responder:

- El consumo de drogas ilícitas, ¿aumenta el riesgo de sufrir un episodio de ictus?

El término común de la palabra *droga* engloba aquellas sustancias que presentan efectos psicoactivos y, más concretamente, las drogas ilegales cuya producción o venta está prohibida por la legislación. Las diferentes vías de administración y las características de la persona que consume drogas dan lugar a una amplia variabilidad en cuanto a los problemas y riesgos derivados del consumo[96].

En el ámbito poblacional, los patrones de consumo han variado considerablemente en la última década y en España, por ejemplo, se ha detectado una disminución del consumo de heroína[97]. Paralelamente se ha diversificado el consumo de otras drogas y ha aparecido el consumo de sustancias

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

nuevas como el éxtasis (metilenodioximetanfetamina [MDMA]) o la ketamina, otras ya conocidas se han seguido consumiendo (anfetaminas, dietilamida del ácido lisérgico [LSD], etc.), mientras que se ha incrementado el consumo de cannabis y cocaína. En nuestro medio uno de cada cuatro jóvenes refiere un consumo habitual de cannabis[98], mientras que en la población escolar las encuestas de consumo de cocaína en los últimos 30 días muestran un incremento del 2,7% en 2002 al 3,4% en 2004[99].

La evidencia que relaciona el uso de diferentes drogas y enfermedad vascular proviene principalmente de series de casos que asocian el uso de la cocaína o el crack con el ictus isquémico[100-107] o la hemorragia intracerebral (HIC)[108-111]. Asimismo, la marihuana, generalmente fumada, se ha relacionado con el ictus isquémico[112] e incluso con el ictus isquémico recurrente[113, 114], y la anfetamina y sus derivados estructurales como la MDMA (éxtasis, cristal, cristal líquido), con el ictus isquémico[115-117], la HSA[118, 119] y la HIC[120, 121]. No obstante, un estudio de cohortes con más de 65.000 participantes no mostró un incremento del riesgo de muerte de causa vascular en los consumidores habituales de marihuana[122].

Estudios observacionales
2+
Series de casos
3

Varios estudios de casos y controles han relacionado el consumo de cocaína o anfetamina con el ictus (OR: 7,0; IC 95%: 2,8 a 17,9) y el vasoespasmo tras una HSA, al comparar los resultados con los no consumidores[123-125]. En un estudio de casos y controles el abuso de consumo de cualquier droga aumentó el riesgo de padecer un ictus en más de seis veces[126]. En pacientes con factores de riesgo vascular, el consumo de cocaína aumenta aún más la probabilidad de sufrir un ictus[127]. No obstante, otros estudios han relacionado el consumo de cocaína con el infarto agudo de miocardio, pero no con el ictus[128].

Estudios de casos y cohortes
2+

Los mecanismos fisiopatológicos que median el daño vascular causado por distintos tipos de drogas también han sido ampliamente estudiados. Principalmente se relacionan con la presión arterial, la viscosidad sanguínea, la agregación de las plaquetas y el vasoespasmo[129-131].

El abordaje terapéutico de los pacientes con trastornos asociados al consumo de drogas es complejo. Comprende el tratamiento de la intoxicación y el síndrome de abstinencia, además del abordaje farmacológico y psicológico de la dependencia.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia ha sido revisada.

Resumen de la evidencia

2+	El consumo de drogas aumenta el riesgo de padecer un ictus y otras enfermedades vasculares[100-128].

Recomendaciones

✓	En la anamnesis de rutina es aconsejable preguntar por el consumo habitual o esporádico de drogas ilícitas.

4.4.4. Sedentarismo

Pregunta para responder:

- La práctica de ejercicio físico regular, ¿reduce el riesgo de sufrir un episodio de ictus?

El sedentarismo se ha asociado con la enfermedad vascular[55] y diversos trastornos locomotores, mentales, endocrinos y neoplásicos. Los efectos del ejercicio físico podrían explicarse, en parte, por su efecto beneficioso sobre el perfil lipídico, independientemente de la dieta. El principal efecto parece ser un aumento del colesterol HDL, aunque también podría ser una disminución del colesterol LDL, el colesterol total y los triglicéridos[133]. Se conoce el efecto del ejercicio sobre la presión arterial sistólica (PAS) y la presión arterial diastólica (PAD), siendo independiente de las cifras basales de presión arterial o del peso corporal[134].

RS de estudios observacionales
2+

Una RS (24 cohortes, 7 casos y controles) mostró que la actividad física redujo el riesgo de ictus frente al sedentarismo. La actividad física redujo tanto los ictus isquémicos como los hemorrágicos (RR: 0,78; IC 95%: 0,71 a 0,85) entre las personas que practicaron ejercicio físico en su tiempo libre. En cuanto a los estudios que evaluaron los beneficios del ejercicio físico ocupacional (generado por el trabajo), la reducción no fue significativa (RR: 0,74; IC 95%: 0,49 a 1,12). Una actividad física moderada fue suficiente para reducir la incidencia de ictus[135]. Dos RS previas mostraron resultados similares[136, 137].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Una RS reciente (173.146 participantes) mostró una reducción del 11% de los eventos vasculares, entre ellos el ictus, en las personas que realizan ejercicio físico en su desplazamiento al trabajo (principalmente caminando o en bicicleta). El beneficio observado fue mayor en mujeres[138]. La relación entre el ejercicio físico y el riesgo de HSA no se ha mostrado consistente[69].

RS de estudios observacionales

2+

Resumen de la evidencia

2+	La práctica de ejercicio físico de cualquier intensidad se asocia a un menor riesgo de episodios vasculares, entre ellos el ictus, tanto en hombres como en mujeres[135-137].
2+	Los beneficios se observan tanto con el ejercicio físico realizado durante el tiempo libre como con el realizado en actividades laborales[138].

Recomendaciones

B	Se recomienda a todas las personas realizar ejercicio físico, dentro de sus posibilidades, al menos de intensidad moderada, durante un mínimo de 30 minutos diarios.
B	Se recomienda fomentar un incremento gradual en la intensidad o la frecuencia del ejercicio físico en las personas que ya son moderadamente activas.

4.4.5. Factores dietéticos y nutricionales

Pregunta para responder:

- ¿Qué tipo de dieta es beneficiosa para reducir el riesgo de sufrir un episodio de ictus?

Los hábitos dietéticos de las sociedades desarrolladas han evolucionado hacia patrones de alimentación con una mayor presencia de grasa animal en el consumo energético total, en detrimento de los hidratos de carbono y la fibra de origen vegetal, lo cual supone el abandono de la dieta mediterrá-

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

nea[139]. El cambio de patrón alimentario, junto con una disminución de la actividad física, se ha relacionado con un mayor riesgo de padecer enfermedades crónicas como obesidad, algunos tipos de cáncer, diabetes tipo 2, caries dental, osteoporosis y enfermedades vasculares[140].

Una encuesta nutricional elaborada en nuestro ámbito puso de relieve que la dieta habitual es insuficiente en carbohidratos y excesiva en proteínas y grasas[141, 142]. El 13% de la energía total de la dieta proviene de ácidos grasos saturados, por lo cual se aleja del límite propuesto por la dieta mediterránea, que se sitúa por debajo del 10%. Las recomendaciones actuales de las GPC aconsejan que la grasa constituya menos del 30% del total de las calorías. Las grasas saturadas y poliinsaturadas deben contribuir cada una de ellas, en un porcentaje menor al 10%, mientras que las grasas monoinsaturadas deben contribuir aproximadamente en un 15% al total del aporte calórico diario[57].

Grasas

Los tres grandes tipos de lípidos de la dieta, los ácidos grasos saturados, los ácidos grasos monoinsaturados y los ácidos grasos poliinsaturados, se encuentran mezclados en los distintos alimentos, de modo que el estudio de los efectos en la salud derivados de la dieta restrictiva o rica en unos u otros es complejo.

Ácidos grasos saturados

Los ácidos grasos saturados en la dieta se encuentran principalmente en productos animales, aceites y grasas para cocinar (en países anglosajones) y de productos de cocina procesada industrial. Una RS (27 ECA, 18.196 pacientes) analizó los efectos de la reducción de las grasas en la dieta en la morbimortalidad vascular en pacientes varones con diferentes riesgos vasculares. La revisión no observó diferencias para mortalidad total ni para mortalidad vascular aunque sí una reducción de los episodios vasculares (RR: 0,84; IC 95%: 0,72 a 0,99)[143].

RS de ECA
1++

Un ensayo clínico reciente enmarcado dentro de la iniciativa WHI (Women's Health Initiative) realizado a 48.835 mujeres postmenopáusicas evaluó el efecto de una reducción de las grasas en la dieta, junto con un incremento de la toma de frutas, verduras y legumbres, sobre el desarrollo de cáncer de mama y colorrectal. Además, como objetivos secundarios se evaluaron los efectos sobre la enfermedad vascular. La contribución de las grasas en el total calórico diario era superior al 30% en todas las participantes. El es-

ECA
1++

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

tudio no mostró diferencias significativas de la intervención dietética frente a la dieta habitual en la incidencia de enfermedad vascular, ictus o enfermedad coronaria[144].

Ácidos grasos poliinsaturados

Los conocidos como ácidos grasos omega-6 y omega-3 son los principales componentes de los ácidos grasos poliinsaturados, representados por el ácido linoleico (omega-6), que se encuentra en los aceites vegetales, y los ácidos eicosapentanoico (AEP) y docosahexaenoico (DHA) (omega-3), que se encuentran en el pescado. La RS más reciente (48 ECA y 26 estudios de cohortes) evaluó la relación del consumo de omega-3 en la dieta o en suplementos dietéticos con la morbimortalidad vascular en pacientes con diferentes niveles de riesgo vascular. El análisis conjunto de los resultados no mostró ningún efecto del consumo de omega-3[145].

RS de ECA
1++

Adicionalmente, una RS (9 estudios de cohortes, 200.575 participantes) en prevención primaria de ictus mostró que el consumo de pescado una vez por semana reduce el riesgo de ictus en un 18% (RR: 0,82; IC 95%: 0,72 a 0,94). No se observaron diferencias en el riesgo de ictus hemorrágicos[146].

RS de estudios observacionales
2++

Frutas y verduras

Las frutas y verduras proporcionan vitaminas y fibra. Una RS (8 estudios de cohortes, 257.551 participantes) que evaluó el efecto del consumo de frutas y verduras en la prevención primaria de ictus mostró que había una reducción del riesgo si se seguía una dieta con tres o más piezas de fruta al día (RR: 0,89; IC 95%: 0,83 a 0,97). El beneficio fue mayor en los que tomaron cinco o más piezas de fruta al día (RR: 0,74; IC 95%: 0,69 a 0,79)[147]. El efecto fue similar para los ictus de tipo isquémico y hemorrágico. Los resultados fueron similares en una revisión anterior[148].

RS de estudios observacionales
2++

Vitaminas

El grupo de los tocoferoles, en concreto el alfatocoferol, es el más común de la familia de la vitamina E. Es un antioxidante celular[149]. Una RS (7 ECA, 106.625 participantes) no mostró un efecto significativo de la vitamina E sobre los episodios vasculares ni sobre el ictus (1.465 eventos; OR: 1,03; IC 95%: 0,93 a 1,14)[150].

RS de ECA
1++

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Los betacarotenos y los retinoides forman parte del complejo vitamínico A. Los suplementos de betacarotenos (1 ECA, 22.071 pacientes) no se han mostrado superiores a placebo en prevención de episodios vasculares[151]. En el estudio CARET (18.314 pacientes fumadores o expuestos a asbesto), la combinación de carotenos y retinol se asoció a un incremento de muertes vasculares al límite de la significación en comparación al placebo[152]. Más recientemente, un ECA (8.751 mujeres con riesgo vascular elevado o antecedentes de enfermedad vascular) mostró que los suplementos de vitaminas (C, E y betacaroteno) no previenen desenlaces vasculares[153]. ECA 1++

Una RS reciente (68 ECA) evaluó los resultados sobre mortalidad en un espectro muy amplio de pacientes que recibieron vitaminas A, C, E o selenio como estrategia de prevención primaria o secundaria de diversos problemas de salud. En el análisis de los ECA de alta calidad (47 estudios) los suplementos vitamínicos se asociaron a un aumento significativo de la mortalidad total (RR: 1,05; IC 95%: 1,02 a 1,08)[154]. RS de ECA 1++

Sal

La inclusión de sodio, especialmente en forma de cloruro sódico, en la dieta tiene influencia sobre la presión arterial y ésta, a su vez, sobre los episodios vasculares en general. Una RS (28 ECA, 2.954 pacientes) mostró que una reducción moderada de la sal (de 6 g/d) disminuye significativamente la presión arterial a 1 mes de seguimiento tanto en personas hipertensas como normotensas[155]. Otra RS con un seguimiento de 6 meses mostró también una reducción de las cifras de presión arterial en pacientes hipertensos[156]. ECA 1+

Otras recomendaciones

En la *Adaptación Española de la Guía europea de prevención cardiovascular* se incluyen unas recomendaciones dietéticas que se ajustan a nuestro entorno. En la Tabla 6 se reproducen estas recomendaciones[157].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Tabla 6. Recomendaciones dietéticas de la adaptación de la *Guía europea de prevención cardiovascular en la práctica clínica*[157]

La dieta debe ser variada y la ingesta calórica adecuada para mantener el peso ideal.
Los alimentos cuyo consumo debe fomentarse son los siguientes: productos vegetales frescos (legumbres, cereales integrales, frutas y verduras), pescado y aceite de oliva.
La limitación de la ingesta de sal es un elemento primordial en el control de la presión arterial. Así, aparte de aconsejar que se modere al añadir sal para condimentar los alimentos preparados en el hogar, es imprescindible recomendar una dieta basada fundamentalmente en alimentos frescos y con bajo contenido en sodio. Las frutas y las verduras son las fuentes principales de potasio y, a su vez, la mayoría contienen calcio, que tiene un efecto beneficioso en los valores de presión arterial.
La ingesta de productos vegetales puede tener un efecto positivo en la prevención vascular, debido al incremento de la ingesta de fibra y de diversas sustancias antioxidantes.
En cuanto a la prevención vascular, parece más importante el tipo de grasa consumida que la cantidad total, cuyo límite superior podría situarse entre el 30% y el 35% de la ingesta calórica total, siempre y cuando haya un claro predominio de los ácidos grasos monoinsaturados. Puesto que parece poco probable eliminar la grasa saturada de una dieta nutricionalmente equilibrada, lo más aconsejable sería mantener un consumo lo más bajo posible (<7% de la ingesta calórica total), intentar eliminar o reducir al mínimo la ingesta de grasas hidrogenadas y estimular la ingesta de grasa monoinsaturada, procedente del aceite de oliva y ácidos grasos esenciales, particularmente los omega-3, procedentes del pescado.
En resumen, la dieta mediterránea que se caracteriza por la abundancia de productos frescos de origen vegetal (frutas, verduras, cereales, patatas, frutos secos, etc.), la escasez de productos ricos en azúcares refinados y carnes rojas, la presencia del aceite de oliva como principal fuente de grasa y la ingesta de queso, yogur, pollo y pescado en cantidades moderadas, constituye un patrón de alimentación saludable, considerado ideal para prevenir las enfermedades vasculares.

Adaptado de: Brotons C, Royo-Bordonada MA, Álvarez-Sala L, Armario P, Artigao R *et al*. Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular (CEIPC). *Adaptación Española de la Guía Europea de Prevención Cardiovascular.* Rev Esp Salud Pública: 2004;78:435-438.

Resumen de la evidencia

1++	Una disminución mantenida de la contribución de las grasas en el total calórico de la dieta disminuye los episodios vasculares[143, 144].
1++	Las intervenciones para aumentar la contribución en la dieta de los ácidos grasos insaturados no reducen el riesgo de enfermedades vasculares[145].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

2++	El consumo de pescado más de una vez por semana y de tres o más piezas de fruta al día reduce el riesgo de ictus[145].
1++	Los suplementos dietéticos de vitaminas no muestran beneficios en términos de mortalidad o enfermedad vascular, e incluso podrían ser perjudiciales[150, 153, 154].
1+	La reducción del consumo de sal disminuye las cifras de presión arterial[155, 156].

Recomendaciones

A	Se recomienda reducir las grasas totales y especialmente las saturadas en la dieta. Éstas deben contribuir en un porcentaje inferior al 30% y al 10% respectivamente del total calórico diario.
A	Se recomienda el consumo de pescado al menos una vez a la semana y el consumo de al menos tres piezas de fruta al día.
A	Se recomienda no utilizar los suplementos de vitaminas con el objetivo de reducir el riesgo vascular.
A	Se recomienda reducir la sal en la dieta especialmente en las personas con cifras de presión arterial elevadas.
✓	Se aconseja un consumo de sal inferior a 6 g al día o, en pacientes hipertensos, la sustitución por sal potásica.
✓	Es aconsejable llevar una dieta variada y fomentar el consumo de productos vegetales (legumbres, cereales integrales, frutas y verduras), pescado y aceite de oliva virgen no refinado.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

4.5. Obesidad

Preguntas para responder:

- ¿La obesidad o el sobrepeso aumentan el riesgo de sufrir un episodio de ictus?
- En personas con obesidad, ¿la reducción del peso corporal reduce el riesgo de sufrir un ictus?
- En personas con obesidad, ¿qué estrategias se han mostrado beneficiosas para reducir el peso corporal?

La OMS[158] define la obesidad y el sobrepeso como una acumulación anormal y excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud. Además, considera la obesidad como la epidemia del siglo XXI por las dimensiones que ha adquirido a lo largo de las últimas décadas y por su impacto sobre la morbimortalidad, la calidad de vida y el gasto sanitario[159].

La obesidad está experimentando un incremento en su prevalencia en las últimas décadas. Así, en un estudio observacional realizado en población adulta del norte de Europa, destaca un incremento de la prevalencia en el período 1986-1994 de un 4,6% a un 11,4% en varones y de un 6,1% a un 9,8% en mujeres. Respecto al sobrepeso, el incremento fue de un 33,9% a un 45,2% en varones y de un 19,6% a un 29,1% en hembras[160]. En el período entre 1987 y 2001 se detectó una tendencia similar en nuestro medio. El incremento se observó en todos los grupos de edad y nivel de estudios, tanto en hombres como en mujeres. Entre las posibles causas se incluyen las relativas tanto a la alimentación como al déficit de actividad física[161].

Estudios observacionales 2+

La prevalencia de la obesidad aumenta con la edad, aunque cada vez es más frecuente en la adolescencia[162, 163]. En la población española de entre 25 y 60 años, la prevalencia de la obesidad es del 14,5%[164]. Por el significado que suponen en la edad adulta, aún son más preocupantes las cifras de prevalencia de obesidad en niños y adultos jóvenes (2-24 años): el 13,9% presentan obesidad y el 26,3% sobrepeso. Durante la pubertad (6-12 años) la prevalencia de sobrepeso alcanza el 16,1%[165].

El indicador para detectar obesidad más conocido y utilizado en la práctica clínica diaria es el índice de masa corporal (IMC). Basándose en este ín-

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

dice, la OMS ha propuesto una clasificación ampliamente aceptada y que diferencia entre bajo peso, peso normal, sobrepeso y obesidad. Así, puede considerarse que una persona sufre obesidad si su IMC se sitúa por encima de 30 kg/m^2, mientras que se considera que tiene sobrepeso si su IMC se sitúa entre 25 kg/m^2 y 30 kg/m^2 [166].

4.5.1. La obesidad y el riesgo vascular

La obesidad es de origen multifactorial, con un componente de predisposición genética y la influencia de factores ambientales. Se trata de una alteración de carácter crónico que comporta un aumento de la morbimortalidad y a menudo se presenta asociada a los principales factores de riesgo vascular como HTA, diabetes o dislipemia[167-169]. La obesidad se considera asociada a un aumento de la morbimortalidad vascular y con la mortalidad total[167-173]. Igualmente, la obesidad en la infancia se ha mostrado asociada a un mayor riesgo de enfermedad coronaria en la edad adulta[174].

Estudios observacionales

2++/2+

Hay un volumen importante de información que muestra una asociación entre el IMC y el incremento del riesgo de padecer un ictus isquémico o hemorrágico[175-180]. No obstante, hay otros estudios que no muestran esta relación[181, 186]. Una RS mostró igualmente resultados contradictorios para el riesgo de HSA. Un estudio de cohortes mostró que valores inferiores a un IMC de 22 se asociaron a una reducción significativa del riesgo de ictus, mientras que dos estudios de casos y controles mostraron un incremento no significativo del riesgo para valores bajos de IMC[69].

Estudios observacionales

2++/2+

La obesidad abdominal medida como índice cintura-cadera también se ha asociado con el ictus[187]. Un estudio de casos y controles realizado a población norteamericana mostró un incremento de riesgo de ictus de hasta tres veces en relación con un índice cintura-cadera aumentado[188].

Estudios de casos y controles

2++

4.5.2. Estrategias para la reducción de peso

Hasta el momento no disponemos de los resultados de estudios aleatorizados y prospectivos que evalúen el impacto de la reducción de peso en la morbimortalidad vascular. Una RS reciente no localizó ningún ECA ni estudios observacionales que evaluaran la relación entre la reducción de peso y la disminución de la incidencia de ictus[189].

RS de ECA

1+

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Una RS (6 ECA, 361 pacientes) evaluó las intervenciones dietéticas orientadas a conseguir una reducción de peso y su efecto sobre la presión arterial frente a la no intervención[190]. Los resultados mostraron que disminuciones de entre un 6% y un 9% del peso corporal se asociaron a reducciones moderadas de la presión arterial. Otras RS que evaluaron intervenciones multifactoriales que incluyeron dieta, ejercicio, tratamiento conductual y farmacológico* orientadas a la reducción de peso han mostrado beneficios en el perfil lipídico y la presión arterial[191-193], así como en la reducción de la incidencia de diabetes[249]. RS de ECA 1+

Una RS (43 ECA, 3.476 participantes) evaluó la efectividad del ejercicio para disminuir el peso en personas con sobrepeso u obesidad. Los resultados de esta revisión aconsejan el ejercicio como una intervención para perder peso, particularmente en combinación con un cambio de dieta[194]. RS de ECA 1++

Existen tratamientos farmacológicos (principalmente el orlistat y la sibutramina*) que, conjuntamente con la modificación de los estilos de vida, reducen el peso corporal de forma modesta a los dos años de seguimiento (5-10%). Adicionalmente a la pérdida de peso corporal, todos ellos han mostrado beneficios sobre otros factores de riesgo vascular como la presión arterial, la dislipidemia, así como la diabetes o la intolerancia a la glucosa[195]. Los efectos adversos son relativamente frecuentes con estos tratamientos. La sibutramina* se ha asociado a insomnio, náuseas, sequedad de boca o mareo. Más preocupante es la relación con el aumento de las cifras de presión arterial que puede ser motivo de retirada del tratamiento. El orlistat se ha asociado principalmente con efectos adversos gastrointestinales, así como con una absorción pobre de vitaminas y de ciertos tratamientos como los anticonceptivos orales. Recientemente se ha suspendido de forma cautelar la comercialización del rimonabant por la notificación de efectos psiquiátricos graves, incluyendo el suicidio consumado, en personas que tomaban este medicamento. Los esperados resultados del ensayo CRESCENDO[196] para evaluar la eficacia y la seguridad del rimonabant o el ensayo SCOUT[197] con sibutramina* servirán para confirmar o descartar algunas de estas dudas. Inicialmente estos ensayos se diseñaron con el objetivo de evaluar los eventos vasculares y la muerte de causa vascular en pacientes con obesidad o sobrepeso. ECA 1+

*** NOTA INFORMATIVA Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (21 de enero de 2010):**

Actualmente se ha suspendido la comercialización de sibutramina por un riesgo mayor en su uso respecto al beneficio esperado. Para más información consulte:
http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2010/NI_2010-01_sibutramina_reductil.htm

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Adicionalmente, según los criterios de la OMS, los pacientes con obesidad mórbida (IMC>40 kg/m^2) o con un IMC>35 kg/m^2 y comorbilidades asociadas son tributarios de cirugía para el tratamiento de la obesidad[166]. Una RS mostró que diferentes tipos de intervención conseguían una reducción de peso a los tres años de entre 34,8 y 51,1 kg[198]. La mortalidad derivada de las diferentes intervenciones, dependiendo de la experiencia del equipo quirúrgico, se sitúa entre el 0,1% y el 1,1%[199].

ECA 1++

Resumen de la evidencia

2++/2+	La obesidad se relaciona de manera compleja con distintos factores de riesgo vascular y comporta un aumento importante de la morbimortalidad vascular y general[167-174].
2++/2+	Tanto la obesidad general como la obesidad abdominal se asocian a un aumento del riesgo de ictus[175-188].
1++/1+	La reducción de peso tiene efectos beneficiosos sobre los factores de riesgo de enfermedad vascular[190-193].
1+	Las intervenciones dietéticas en personas con sobrepeso u obesidad se han mostrado beneficiosas para reducir el peso y controlar otros factores de riesgo vascular[190-193].
1++	La realización de ejercicio físico en personas con sobrepeso u obesidad se ha mostrado beneficiosa para reducir el peso y controlar otros factores de riesgo vascular, especialmente si se asocia a intervenciones para modificar la dieta[194].
1+	El tratamiento farmacológico, añadido a las intervenciones dietéticas, se ha mostrado efectivo, ya que reduce de manera moderada el peso y mejora otros factores de riesgo vascular. No obstante, los efectos adversos son frecuentes con estos tratamientos[195-197].
1+	Las intervenciones quirúrgicas en pacientes con obesidad mórbida han mostrado reducciones sustanciales de peso. La cirugía, dependiendo de la técnica y de la experiencia del equipo quirúrgico, representa una mortalidad de entre un 0,1% y un 1,1%[198].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Recomendaciones

A	En las personas obesas o con obesidad abdominal, se recomienda reducir el peso corporal hasta conseguir un peso satisfactorio.
A	Se recomienda, como primera medida terapéutica para reducir peso, modificar la dieta y aumentar la actividad física.
B	En las personas obesas o con obesidad abdominal que no responden a medidas conservadoras, se debe considerar, adicionalmente a las medidas higiénico-dietéticas, la posibilidad de un tratamiento farmacológico* durante un período limitado de tiempo.
B	En pacientes con obesidad mórbida la cirugía es una alternativa terapéutica a considerar de manera individualizada en cada paciente.

*** NOTA INFORMATIVA Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (21 de enero de 2010):**

Actualmente se ha suspendido la comercialización de sibutramina por un riesgo mayor en su uso respecto al benefico esperado.
Para más información consulte:
http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2010/NI_2010-01_sibutramina_reductil.htm

4.6. Hipertensión arterial

Preguntas para responder:

- ¿El tratamiento antihipertensivo reduce el riesgo de sufrir un episodio de ictus?
- ¿Qué tipo de tratamiento antihipertensivo se ha mostrado más beneficioso para reducir el riesgo de sufrir un episodio de ictus?
- ¿Cuáles son las cifras objetivo de presión arterial?
- ¿Los pacientes con diabetes se benefician de un control más estricto de la presión arterial?

La HTA es el factor de riesgo más importante, después de la edad, para el ictus tanto isquémico como hemorrágico. La población hipertensa tiene asociados con mayor frecuencia otros factores de riesgo vascular, como el exceso de peso, el sedentarismo o el consumo excesivo de alcohol[200]. El riesgo de ictus es entre tres y cinco veces superior entre los pacientes con HTA[19]. RS de ECA 1+

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Actualmente se considera que una persona sufre HTA cuando la PAS es superior o igual a 140 mmHg o la PAD es igual o superior a 90 mmHg. A lo largo de los años estos límites se han ido corrigiendo y reduciendo[201]. No obstante, se considera que hay un incremento lineal del riesgo de ictus con el aumento de las cifras de presión arterial y a partir de cifras superiores a 115/75 mmHg[202].

Se estima que la HTA en España afecta aproximadamente al 46,8% de la población de entre 35 y 64 años según un estudio que evaluaba la prevalencia de HTA en seis países europeos, Canadá y Estados Unidos. El estudio mostraba una mayor prevalencia de HTA en Europa y un patrón similar para las tasas por muerte por ictus[203]. Este hecho ya se observó en el estudio internacional MONICA, que constató una relación similar entre hipertensión e incidencia de ictus[204].

Estudios observacionales

2++/2+

En nuestro entorno la prevalencia se sitúa alrededor del 30% al 40% de la población general adulta y del 68% en población mayor de 60 años[205]. No hay dudas sobre los beneficios del tratamiento de la presión arterial en términos de reducción del riesgo vascular. A pesar de que no hay dudas sobre los beneficios, un estudio muestra que, en las personas que habían sufrido un ictus, la implementación de las recomendaciones proporcionadas por las GPC referentes al tratamiento de los factores de riesgo vascular y los objetivos terapéuticos es muy pobre[206]. En nuestro medio, el control deficiente de las cifras de presión arterial y la presencia de hipertrofia ventricular izquierda se asociaron significativamente con la mortalidad por ictus[207, 208].

Estudios observacionales

2+

4.6.1. Intervenciones sobre los estilos de vida

Las modificaciones de los estilos de vida en pacientes hipertensos que han mostrado reducir las cifras de presión arterial son: el abandono del hábito tabáquico, la reducción del peso en pacientes con obesidad, la moderación del consumo de alcohol, la actividad física moderada, la reducción de la ingesta de sal y el incremento del consumo de frutas y verduras[209]. Estas medidas son, además, útiles para controlar otros factores de riesgo vascular.

RS de ECA

1++

Una RS evaluó la eficacia de las intervenciones educativas (con o sin farmacoterapia asociada) en el control de los factores de riesgo vascular y la mortalidad. No hubo reducciones significa-

RS de ECA

1++

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

tivas en mortalidad, aunque se consiguió un moderado control de factores de riesgo, como las cifras de presión arterial, el colesterol o la reducción del hábito tabáquico. La revisión concluye que estas intervenciones muestran un impacto pobre en el ámbito poblacional y que los mayores beneficios se observan en personas hipertensas con un riesgo vascular más elevado[210].

4.6.2. Tratamiento farmacológico

Se han llevado a cabo numerosos ECA controlados con placebo y diferentes tipos de tratamiento antihipertensivo que incluyeron a pacientes con uno o más factores de riesgo vascular. El beneficio del tratamiento farmacológico de las cifras de presión arterial en la reducción de la morbimortalidad vascular es concluyente[211,212] y ha sido consistente en adultos jóvenes y ancianos[213], tanto en hombres como en mujeres,[214,215] así como en la hipertensión sistólica aislada[216]. Una RS reciente ha mostrado que la reducción de las cifras de PAS es la principal responsable de la reducción de los episodios vasculares[217]. RS de ECA 1++

Una RS (29 ECA, 162.341 pacientes) comparó distintos tratamientos (inhibidores del enzima convertidor de angiotensina [IECA]) diuréticos, betabloqueantes, antagonistas del calcio) frente al placebo y entre ellos[226]. Algunos estudios incluyeron a pacientes con antecedentes vasculares, entre ellos el ictus, sin mostrar diferencias entre los distintos grupos terapéuticos en la reducción global de episodios vasculares. Los antagonistas de la angiotensina II (ARA II), los IECA y los antagonistas del calcio redujeron el riesgo de ictus frente al placebo un 21%, 28% y 38%, respectivamente. No hubo diferencias significativas entre los IECA, diuréticos, betabloqueantes o antagonistas del calcio para reducir el riesgo de episodios vasculares mayores. Los ARA II redujeron un 10% los episodios vasculares mayores frente a un control. La reducción del riesgo de eventos vasculares mayores fue un 15% superior en los tratamientos intensivos (objetivo de PAD <80 mmHg) comparados con los menos intensivos. El mismo grupo analizó la eficacia de los diferentes tratamientos antihipertensivos según la edad en una RS (31 ECA, 190.606 pacientes) sin mostrar diferencias significativas entre pacientes menores de 65 años y pacientes mayores de 65 años. Aunque la reducción de eventos vasculares, en términos relativos, sea inferior en pacientes de mayor edad, éstos tienen un elevado riesgo vascular, por lo que los beneficios se equiparan a los obtenidos en pacientes más jóvenes[218]. RS de ECA 1++

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

En una RS (42 ECA, 192.478 pacientes) un tratamiento con diuréticos, incluso a dosis bajas, comparado con el placebo, redujo la incidencia de ictus en un 29% (RR: 0,71; IC 95%: 0,63 a 0,81) entre otras variables vasculares, así como la mortalidad total (RR: 0,90; IC 95%: 0,84 a 0,96)[211]. Aunque las comparaciones entre los diferentes grupos terapéuticos fueron indirectas, la RS concluye que los IECA, los ARA II, los betabloqueantes o los antagonistas del calcio no han demostrado ser superiores a los diuréticos a dosis bajas.

RS de ECA
1++

Una RS reciente (13 ECA, 91.561 pacientes) analizó los resultados de los betabloqueantes en el tratamiento de la HTA. En la mayoría de los estudios se incluyó atenolol como tratamiento y en algunos, pacientes con ictus previo[219]. Los betabloqueantes, frente al placebo (4 ECA), mostraron una reducción del riesgo de ictus (499 eventos; RR: 0,80; IC 95%: 0,66 a 0,96). Por el contrario, en comparación con otros fármacos antihipertensivos (antagonistas del calcio y ARA II), los betabloqueantes presentaron un mayor número de episodios de ictus. Además, los betabloqueantes mostraron una tendencia a presentar más eventos vasculares, lo cual fue significativo en comparación con los diuréticos y los antagonistas del calcio. En otra RS (21 ECA, 14.5811 pacientes) se objetivaron resultados similares para los betabloqueantes, lo cual mostró un efecto protector comparado con el placebo en pacientes menores de 65 años, pero no en los mayores de dicha edad[220].

RS de ECA
1++

El ensayo VALUE, no incluido en las anteriores revisiones (15.245 pacientes), comparó el valsartán frente al amlodipino en pacientes con HTA (la mitad de ellos sufrían cardiopatía isquémica) y no encontró diferencias significativas entre ambos tratamientos para prevenir episodios coronarios o ictus. El ensayo destacó la necesidad de no diferir el cumplimiento de las cifras objetivo de presión arterial[221]. Más recientemente, el ensayo ASCOT-BPLA (19.257 pacientes) se acabó prematuramente puesto que mostraba una reducción significativa de la mortalidad, los eventos vasculares y el ictus en pacientes que recibieron tratamiento con amlodipino (con o sin perindopril) comparado con el atenolol (con o sin un diurético tiazídico)[222]. El tratamiento con amlodipino redujo los episodios de ictus en un 33% (749 eventos; *hazard ratio* [HR]: 0,77; IC 95%: 0,66 a 0,89).

ECA
1++

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Seguridad del tratamiento farmacológico

Varias GPC de nuestro entorno[223] y de ámbito europeo[224] han abordado con detalle el tratamiento de la HTA y los tratamientos o combinaciones de tratamientos más indicados en diferentes situaciones clínicas. Hay situaciones clínicas que pueden empeorar y, por tanto, se debe indicar un tratamiento antihipertensivo con precaución o bajo un control más estricto. Éste es el caso de los IECA en las mujeres embarazadas, en la estenosis bilateral de la arteria renal o en la insuficiencia renal crónica; los betabloqueantes ante una descompensación de una insuficiencia cardiaca crónica, en bradicardia severa o bloqueo aurículo-ventricular avanzado; los diuréticos en la gota, y en los antagonistas del calcio en la insuficiencia cardiaca congestiva. Estas condiciones, que a menudo coexisten en un mismo paciente, deben ser consideradas en el momento de iniciar un tratamiento para la HTA.

Una RS analizó la frecuencia de abandono del tratamiento por efectos adversos entre los distintos grupos de tratamientos antihipertensivos; los porcentajes fueron: ARA II 3%; diuréticos 3,1%; placebo 4,1%; betabloqueantes 4,5%; IECA 4,7%, y antagonistas del calcio 6,7% (6,9% para dihidropiridinas y 5,7% para no dihidropiridinas), aunque sin diferencias significativas respecto a un tratamiento con placebo. Los efectos adversos más comunes por grupo terapéutico fueron la tos en los IECA, el edema en los antagonistas del calcio, la cefalea en los betabloqueantes o los efectos metabólicos en los diuréticos o ARA II[225]. RS de ECA 1+

4.6.3. Pacientes diabéticos

Los estudios disponibles señalan de manera consistente que los beneficios vasculares no difieren en pacientes diabéticos respecto a la población general. Una RS (27 ECA, 158.709 pacientes) analizó la mortalidad y morbilidad vascular de diferentes tratamientos antihipertensivos en población con y sin diabetes. Los tratamientos incluidos fueron los IECA, los antagonistas del calcio, los ARA II, los betabloqueantes y los diuréticos. Para todos ellos la reducción de los episodios vasculares mayores fue similar entre las dos poblaciones. La mayoría de los estudios plantearon el tratamiento como estrategia de prevención primaria. Del mismo modo, el beneficio de los distintos tratamientos sobre el riesgo de presentar un ictus fue parecido, excepto para los ARA II, cuyo beneficio se produjo sobre todo en pacientes sin diabetes[226]. No obstante, la revisión no analizó otras variables como los posibles beneficios renales. RS de ECA 1++

Han transcurrido más de 3 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica / su vigencia no ha sido revisada.

Un análisis para la población con o sin diabetes del ensayo SHEP, cuyos datos no se encuentran en la anterior RS, muestra que, a largo plazo y en población de más de 60 años con hipertensión sistólica aislada, los diuréticos fueron superiores al placebo. La reducción de la mortalidad vascular (HR: 0,69; IC 95%: 0,53 a 0,85) y de la mortalidad total (RR: 0,80; IC 95%: 0,68 a 0,95) fue significativa en pacientes con diabetes que recibieron tratamiento con diuréticos frente al placebo[227].

ECA 1+

4.6.4. Cifras objetivo de presión arterial

En pacientes sin un riesgo vascular elevado, el ensayo HOT mostró un máximo beneficio al reducir las cifras de presión arterial hasta 139/83 mmHg[228]. Una RS de estudios de cohorte mostró que el riesgo de ictus desciende de forma lineal hasta niveles de presión arterial de 115/75 mmHg de manera consistente en hombres y mujeres y para los diferentes tipos de ictus. El riesgo se reduce aproximadamente en un 30% por cada 10 mmHg de descenso de las cifras de presión arterial[229].

ECA 1+

RS de estudios observacionales 2+

En relación con la población diabética, las diversas GPC sobre diabetes o prevención vascular discrepan sobre las cifras objetivo de presión arterial y recomiendan cifras que oscilan entre 130/140 mmHg para la PAS y 80/90 mmHg para la PAD[223, 224, 230, 231]. Esta variabilidad puede explicarse por la diferente evaluación e interpretación de la limitada evidencia sobre esta cuestión.

Varios ensayos han mostrado que en pacientes con diabetes, un control más estricto de la presión arterial comparado con un control menos estricto se acompaña de una reducción de los episodios vasculares y complicaciones microvasculares asociadas a la diabetes[228, 232-235]. En concreto, un análisis no preespecificado de los pacientes con diabetes del ensayo HOT mostró beneficios para el subgrupo asignado a una PAD objetivo inferior a 80 mmHg frente al subgrupo asignado a una PAD objetivo inferior a 90 mmHg. Aunque no hubo diferencias en la mortalidad total, los pacientes con un objetivo de control menos estricto de la PAD presentaron un riesgo aumentado de mortalidad vascular (RR: 3,0; IC 95%: 1,28 a 7,08)[228]. A pesar de todo, las revisiones disponibles más recientes que abordan este tema concluyen que la evidencia sobre si el control más estricto de la presión arterial es más beneficioso en la población diabética que en la no diabética es escasa y no concluyente[226].

ECA 1+/2+

RS de ECA 1++

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

4.6.5. Ictus hemorrágico

La HIC es una extravasación de sangre en el parénquima cerebral generalmente producida por la rotura no traumática de un vaso. La rotura se produce por la fragilidad de la pared vascular a menudo secundaria a la HTA o angiopatía amiloide. La principal causa de HSA es la rotura de un aneurisma intracraneal. Las cifras elevadas de presión arterial son el factor de riesgo más importante de HIC para todos los grupos de edad y sexo, con una incidencia de aproximadamente 15 casos por 100.000 habitantes[236]. Aunque menos frecuente que el ictus isquémico, la morbimortalidad asociada a HIC es mucho mayor.

La HSA, tratada de forma más extensa en el apartado 4.19, es causada por la extravasación de sangre localizada en el espacio subaracnoideo y presenta una elevada morbimortalidad, a pesar de que sólo significa entre un 1% y un 7% de todos los ictus[238]. Una RS de estudios observacionales (3.936 pacientes) evaluó la relación de diversos factores con el riesgo de HSA[69]. Las cifras elevadas de presión arterial, el consumo de alcohol y el tabaquismo se asociaron de forma consistente a un riesgo significativamente superior de presentar una HSA.

RS de estudios observacionales
2++

La gran mayoría de los ECA que han evaluado varias intervenciones sobre los estilos de vida o tratamientos farmacológicos no han evaluado por separado la eficacia sobre los distintos tipos de ictus, de modo que la eficacia de estas medidas como estrategia preventiva es, cuando menos, controvertida en el ictus hemorrágico. Muy a menudo los estudios que han evaluado los ictus hemorrágicos no han considerado por separado los dos tipos principales: la HIC y la HSA.

En concreto, el ensayo SHEP (4.736 pacientes) mostró que el tratamiento de la HTA aislada con un régimen basado en un diurético tiazídico en pacientes mayores de 60 años reduce el riesgo de ictus. Posteriormente, en un análisis de los distintos subtipos de ictus, el tratamiento antihipertensivo redujo significativamente el riesgo de ictus isquémicos frente al placebo. La reducción de los ictus hemorrágicos no fue significativa[239]. Los resultados muestran la misma tendencia que el estudio PROGRESS (6.105 pacientes). En este estudio (111 eventos) de prevención secundaria, el tratamiento con un IECA (perindopril) redujo significativamente el riesgo de ictus hemorrágicos recurrentes en un 50%, aunque la diferencia de riesgo absoluta se redujo en un 1%[240].

ECA
1++

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Resumen de la evidencia

1++	La hipertensión arterial es el factor de riesgo más importante para sufrir un ictus tanto isquémico como hemorrágico[19].
1++	La modificación de los estilos de vida en pacientes hipertensos reduce las cifras de presión arterial y otros factores de riesgo vascular[209, 210].
1++	El tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial reduce la morbimortalidad vascular y del ictus y es consistente en jóvenes y ancianos, en hombres y mujeres, así como en el tratamiento de la hipertensión sistólica aislada[211-217].
1++	Los diuréticos, los inhibidores del enzima convertidor de angiotensina, los antagonistas de la angiotensina II y los antagonistas del calcio son eficaces en la prevención primaria del ictus y otros episodios vasculares en pacientes hipertensos. Los betabloqueantes se han mostrado inferiores, especialmente en los ancianos[211, 218-222, 226].
1++/1+	La información sobre si el control más estricto de la presión arterial es más beneficioso en la población diabética que en la no diabética no es concluyente. En pacientes hipertensos con diabetes mellitus, la disminución de la presión arterial diastólica por debajo de 80 mmHg parece disminuir la morbimortalidad vascular[228, 232-235].
1++/1+	El tratamiento de la hipertensión arterial con inhibidores del enzima convertidor de angiotensina o un diurético es eficaz para reducir el riesgo de ictus hemorrágicos[239-240].

Recomendaciones

A	En pacientes con cifras de presión arterial elevadas se recomienda modificar los estilos de vida con el objetivo de conseguir el cese del hábito tabáquico, la reducción del peso en pacientes obesos, la moderación del consumo de alcohol, una actividad física regular, la reducción de la ingesta de sal y el incremento del consumo de fruta y verduras, con independencia del tratamiento farmacológico.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

A	Se recomienda el tratamiento inicial de la hipertensión arterial con diuréticos tiazídicos, inhibidores del enzima convertidor de angiotensina, antagonistas de la angiotensina II, betabloqueantes o antagonistas del calcio en la mayoría de las situaciones y según las características de cada paciente.
B	El tratamiento inicial con betabloqueantes puede considerarse en pacientes jóvenes con hipertensión arterial no complicada.
A	Se recomienda mantener las cifras de presión arterial en valores inferiores a 140/90 mmHg.
B	En pacientes con diabetes se recomienda mantener las cifras de presión arterial en valores inferiores a 130/80 mmHg.
✓	En pacientes con cifras de presión arterial superiores a 160/100 mmHg o en pacientes con diabetes se debe considerar la combinación de más de un tratamiento antihipertensivo.
✓	En pacientes hipertensos con diabetes hay que considerar el tratamiento en primer lugar con un inhibidor del enzima convertidor de angiotensina, un antagonista de la angiotensina II en monoterapia o en combinación con otro fármaco hipertensivo.
✓	Los fármacos antihipertensivos en combinación deben actuar a través de mecanismos de acción diferentes pero complementarios y administrarse preferiblemente a la mínima dosis eficaz.

4.7. Diabetes mellitus

Preguntas para responder:

- En personas con diabetes, ¿cuál es el riesgo de sufrir un episodio de ictus?
- ¿Qué estrategias pueden prevenir el desarrollo de diabetes?

Esta guía no aborda de manera específica cada una de las intervenciones para el tratamiento del paciente diabético. Dicha cuestión está desarrollada

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

de manera específica y exhaustiva en la guía sobre la diabetes tipo 2 dentro del Proyecto de guías de práctica clínica del Ministerio de Sanidad y Consumo. En este apartado sólo se abordará su prevención y cribado a partir de la evidencia localizada sobre diabetes[231].

4.7.1. Diabetes y riesgo vascular

Recientemente la OMS indicó que para el año 2010 el número de personas diabéticas en todo el mundo llegaría a los 200 millones, en parte por el aumento de la esperanza de vida y las mejoras en el diagnóstico, aunque también por cambios en los estilos de vida[241]. En nuestro entorno, la prevalencia global de diabetes tipo 2 se sitúa entre el 6% y el 10%, y de hasta el 24% en personas mayores de 70 años[242]. Por otro lado, la mitad de las personas con diabetes tienen asociados otros factores de riesgo vascular, como la hipertensión, la dislipemia y el sobrepeso[243]. Los criterios aceptados para el diagnóstico de diabetes y prediabetes se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7. Criterios diagnósticos de diabetes y prediabetes[231]

	Glucemia basal*	2h- TTOG**	Glucemia al azar*
Normal	<100 mg/dl	<140 mg/dl	-------
GBA	100-125 mg/dl	-------	-------
TAG	------	>140 mg/dl	-------
DIABETES	126 mg/dl	>200 mg/dl	>200 mg/dl

*Determinaciones en plasma venoso; ** TTOG: Test de tolerancia oral a la glucosa.

Adaptado de: Grupo de trabajo de la Guía de práctica clínica sobre la diabetes tipo 2. *Guía de práctica clínica sobre la diabetes tipo 2.* Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. OSTEBA. [En prensa 2008.]

Además de una mayor susceptibilidad a padecer aterosclerosis, en los hombres con diabetes el riesgo de ictus aumenta entre 2,5 y 4,1 veces y, en mujeres, entre 3,6 y 5,8 veces; en cambio, con otros factores de riesgo, éste es 2 veces superior. La diabetes es un factor de riesgo independiente de ictus[244, 245].

Estudios observacionales

2+

En una RS de estudios observacionales, los pacientes con diabetes mostraron una tendencia a la reducción del riesgo de HSA de aproximadamente un 30% en varios estudios de casos y controles[69]. Una posible explicación sugiere que los pacientes diabéticos presentan un riesgo superior de muerte por otras causas y, por tanto, un menor riesgo de presentar una HIC que en los controles[69].

RS de estudios observacionales

2+

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

En personas con glucemia basal alterada (GBA) el riesgo de desarrollar diabetes es 4,7 veces mayor que en la población general y el riesgo de infarto de miocardio, episodios vasculares, mortalidad vascular y total también es ligeramente superior. La TAG presenta un riesgo aún mayor de desarrollar diabetes. Este riesgo es 6 veces más elevado que en las personas sin alteraciones de la glucosa en sangre y 12 veces más elevado en el caso de personas con GBA y TAG. En el caso de la TAG el riesgo de enfermedad y muerte vascular y mortalidad total también está aumentado[246].

RS de estudios observacionales
2+

4.7.2. Intervenciones para prevenir el desarrollo de diabetes

Varias RS han evaluado la eficacia de los cambios en los estilos de vida y los tratamientos farmacológicos (principalmente inhibidores de la alfa glucosidasa y biguanidas) en pacientes con GBA o TAG[247-250]. Los estudios muestran que tanto la dieta como los fármacos son eficaces de manera consistente, aunque los datos sobre las variables importantes para el paciente (problemas microvasculares y macrovasculares) son escasos[251]. El estudio DREAM mostró una reducción de la incidencia de diabetes con rosiglitazona en las personas con alteraciones de la glucosa en plasma[252]. Los fármacos hipoglucemiantes no tienen la indicación aprobada para su uso en estadios prediabéticos.

RS de ECA
ECA
1++

Los efectos adversos con estos tratamientos son frecuentes, de entre los cuales destacan los efectos gastrointestinales, como la diarrea, y la hipoglucemia. Más recientemente, a partir de los resultados de varias RS, un aviso de seguridad de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios alerta de un incremento del riesgo de episodios coronarios e insuficiencia cardiaca con el uso de rosiglitazona en comparación con otros antidiabéticos orales. No se dispone de suficiente información al respecto para la pioglitazona[253-257]. Actualmente el objetivo del estudio RECORD, que está en fase de reclutamiento, es evaluar los beneficios de la rosiglitazona en la prevención de los episodios vasculares[258].

RS de ECA
ECA
1++

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

4.7.3. Cribado de la diabetes

No se localizó evidencia directa sobre la eficacia del cribado de la diabetes mellitus en la población general[259]. No obstante, algunas RS consideran el cribado en determinados grupos de riesgo, como en el caso de personas con HTA, dislipemia y, en algunas ocasiones, personas con obesidad[259, 260]. Ciertas iniciativas en nuestro entorno incluyen además a los adultos sanos con más de 45 años dentro de programas estructurados de actividades preventivas vasculares, así como personas con familiares de primer grado con diabetes, diagnóstico previo de TAG o GBA o determinados grupos de riesgo como personas de origen asiático o centroamericano[231, 261, 262].

RS de ECA 1+

Opiniones de expertos 4

Resumen de la evidencia

2+	La diabetes aumenta el riesgo vascular y de ictus[244, 245].
1++	En personas con alteraciones de la glucosa en plasma las intervenciones de fomento de la actividad física y una dieta adecuada disminuyen el riesgo de desarrollar diabetes[247-251].
1++	En personas con alteraciones de la glucosa en plasma diversos tipos de antidiabéticos orales disminuyen el riesgo de desarrollar diabetes, aunque se asocian a efectos adversos que, en el caso de la rosiglitazona, son graves[247-258].
–	No hay evidencia directa sobre la eficacia del cribado de la diabetes mellitus en la población general[259-262].

Recomendaciones

A	En las personas con glucemia basal alterada o tolerancia alterada a la glucosa se recomiendan programas estructurados del fomento de actividad física y cambio de dieta.
B	Se recomienda no tratar con inhibidores de la alfaglucosidasa o biguanidas a personas con glucemia basal alterada o tolerancia alterada a la glucosa con el objetivo de prevenir la diabetes mellitus.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

A	En las personas con glucemia basal alterada o tolerancia alterada a la glucosa se recomienda no utilizar tiazolidindionas (en especial la rosiglitazona) con el objetivo de prevenir la diabetes mellitus.
D	Se recomienda el cribado anual de la diabetes mediante la glucemia en ayunas en la población de riesgo: hipertensión, hiperlipemia, obesidad, diabetes gestacional, patología obstétrica (macrosomía, abortos de repetición, malformaciones), glucemia basal alterada o tolerancia alterada a la glucosa a cualquier edad; y cada tres años en pacientes de 45 años o más, dentro de un programa estructurado de prevención vascular.

4.8. Dislipemia

Preguntas para responder:

- Las personas con unas cifras de colesterol en plasma elevadas u otras dislipemias, ¿tienen un mayor riesgo de sufrir un episodio de ictus isquémico o ataque isquémico transitorio?
- Los tratamientos orientados a reducir las cifras de colesterol en plasma, ¿reducen el riesgo de sufrir un episodio de ictus isquémico o ataque isquémico transitorio?

Según datos de nuestro entorno, más del 37% de la población de entre 18 y 74 años tiene unas cifras de colesterol total en sangre superior a 200 mg/dl, sobre todo las personas de más de 45 años[263]. Aunque las cifras de colesterol en plasma elevadas se asocian de forma lineal con la mortalidad coronaria, hay diferencias entre países respecto al impacto sobre esta variable de unas mismas cifras de lípidos en sangre. Probablemente estas diferencias se deben a otros factores como la dieta, lo cual podría explicar que en los países del sur de Europa las tasas sean menores que en los países anglosajones[264].

4.8.1. Asociación con el ictus

A pesar de que la relación entre los niveles elevados de colesterol en plasma y el riesgo vascular está bien establecida, hay controversia sobre la asociación con el riesgo de sufrir un episodio de ictus[56, 265].

RS de estudios observacionales

2++

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y aún vigencia no ha sido revisada.

Datos recientes de un metanálisis de datos individuales (61 estudios prospectivos, 55.000 muertes vasculares) muestran que el colesterol total se asocia a la mortalidad por cardiopatía isquémica en edades medias y avanzadas. En concreto se observó que por cada unidad (mmol/l) de descenso de colesterol en plasma la mortalidad por cardiopatía isquémica se redujo en la mitad, un tercio y un sexto en ambos sexos, para las edades comprendidas entre 40 y 49 años, 50 y 69 años y 70 y 89 años, respectivamente[266].

En el caso de la HSA los resultados son inconsistentes. Una RS de estudios observacionales mostró una asociación negativa entre la hipercolesterolemia y el riesgo de presentar una HSA (reducción del 40%) en los estudios de diseño caso-control. En los estudios de cohortes esta asociación no se confirmó[69].

RS de estudios observacionales 2+

A pesar de todo, los ECA realizados con inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) muestran que éstos reducen estos episodios coronarios y los ictus en pacientes de diferentes edades[266]. Este efecto se ha confirmado en las RS disponibles donde la variable ictus suele ser una de las secundarias o formar parte de una variable compuesta[267-273].

4.8.2. Efectividad de las estatinas

Varias RS han evaluado la eficacia de las estatinas en prevención tanto primaria como secundaria de enfermedad vascular. Muchos de los estudios incluidos en estas revisiones se llevaron a cabo en pacientes sin antecedentes de enfermedad coronaria pero con antecedentes de otros episodios vasculares o un riesgo vascular elevado.

Un metanálisis prospectivo fruto de una colaboración internacional (CTT [Cholesterol Treatment Trialists] Collaborators) incluyó 14 ECA y 90.056 pacientes (8.186 muertes, 14.348 eventos vasculares mayores) y un seguimiento medio de 5 años. En este estudio, las estatinas redujeron el riesgo de muerte por todas las causas en un 12% por cada descenso de 39 mg/dl (1,0 mmol/l) de colesterol LDL (RR: 0,88; IC 95%: 0,84 a 0,91) y un descenso del 21% en el riesgo de cualquier episodio vascular mayor (infarto de miocardio, muerte coronaria, revascularización e ictus) (RR:0,79; IC 95%: 0,77 a 0,81). En los estudios que incluyeron a pacientes sin enfermedad vascular previa, la reducción fue del 28% por cada descenso de 39 mg/dl (RR: 0,72; IC 95%: 0,66 a 0,80). Los benefi-

RS de ECA 1++

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada.

cios se observaron independientemente de las cifras de colesterol LDL en plasma al iniciar el tratamiento[274].

En el caso de los ictus, fatales o no, la reducción del riesgo fue del 17% (2.957 eventos; RR: 0,83; IC 95%: 0,78 a 0,88) por cada unidad (mmol/l) de descenso de colesterol LDL en plasma, sobre todo por la disminución de los ictus isquémicos. La reducción del riesgo se asoció de forma lineal con el descenso de la concentración de colesterol LDL en plasma. El beneficio fue objetivable a partir del primer año de tratamiento. No hubo efecto sobre los ictus hemorrágicos. En términos absolutos, estos resultados sugieren que por cada disminución de 39 mg/dl (1 mmol/l) de colesterol LDL en plasma, sostenida durante 5 años, se evitarían cinco ictus (IC 95%: 1 a 8) por cada 1.000 personas sin antecedentes coronarios. Asimismo, por cada 1.000 personas con antecedentes coronarios, la reducción absoluta de los episodios de ictus sería de ocho (IC 95%: 4 a 12)[274]. RS de ECA 1++

Otra RS específica sobre estatinas y prevención de ictus (42 ECA, 121.285 pacientes) mostró una reducción significativa del riesgo de ictus (RR: 0,84; IC 95%: 0,83 a 0,93)[275], además de una reducción de la mortalidad por todas las causas, la muerte vascular y los ictus no hemorrágicos (RR: 0,81; IC 95%: 0,69 a 0,94). No se observaron diferencias significativas en el riesgo de ictus hemorrágico ni de ictus mortales. RS de ECA 1++

Una RS (7 ECA, 42.848 pacientes) del efecto de las estatinas específicamente en prevención primaria (el 90% no presentaba antecedentes vasculares) mostró que se reduce el riesgo de episodios coronarios mayores, cerebrovasculares y revascularizaciones (29,2% [IC 95%: 16,7 a 39,8], 14,4% [IC 95%: 2,8% a 24,6] y 33,8% [IC 95%: 19,6 a 45,5], respectivamente). El seguimiento medio fue de 4,3 años. La reducción en mortalidad coronaria o total no fue significativa[276]. (Ver Tablas 8 y 9). RS de ECA 1++

Un ECA posterior en prevención primaria (estudio MEGA) que incluyó población japonesa mostró que las estatinas reducen el riesgo de sufrir un primer episodio vascular (297 eventos; RR: 0,74 IC 95%: 0,59 a 0,94) o un episodio coronario (167 eventos; RR: 0,67 IC 95%: 0,49 a 0,91), pero no mostró una disminución del riesgo de ictus (102 eventos; RR: 0,83; IC 95%: 0,57 a 1,21;)[277]. ECA 1+

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Tabla 8. Reducción del riesgo de muerte e ictus[274, 276]

Objetivo (número de estudios)	Población total	Riesgo relativo, RR (IC 95%)	Reducción absoluta del riesgo	NNT
Prevención primaria (6)	39.937	Muerte: 0,93 (IC 95%: 0,86 a 1,01) Ictus: 0,86 (IC 95%: 0,75 a 0,97)	- 0,37%	- 268*
Prevención secundaria (14)	90.056	Muerte: 0,88 (IC 95%: 0,84 a 0,91) Ictus: 0,83 (IC 95%: 0,78 a 0,88)	1,2% 0,7%	143** 125**

Por cada descenso de 39mg/dl de colesterol LDL: * Durante un promedio de 3,2-5,2 años de seguimiento. ** Durante un promedio de 5 años de seguimiento.

Adaptado de: Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, *et al*. *CTT [Cholesterol Treatment Trialists] Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90.056 participants in 14 randomised trials of statins.* Lancet 2005;366(9493):1267-78 y de Thavendiranathan P, Bagai A, Brookhart MA, Choudhry NK. *Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials.* Arch Intern Med. 2006;166(21):2307-13.

Tabla 9. Riesgo de ictus en los ensayos con estatinas[275]

Objetivo (número de estudios)	Población total	Mortalidad por todas las causas RR (IC 95%)	Ictus RR (IC 95%)	Ictus no hemorrágicos RR (IC 95%)	Ictus hemorrágicos RR (IC 95%)
Prevención primaria (41)	121.285	0,88 (0,83 a 0,93)	0,84 (0,79 a 0,91)	0,81 (0,69 a 0,94)	0,94 (0,68 a 1,30)
Prevención secundaria (1)	4.731	1,00 (0,82 a 1,21)	0,85 (0,73 a 0,99)	0,78 (0,66 a 0,94)	1,25 (1,06 a 1,47)

Adaptado de: O'Regan C, Wu P, Arora P, Perri D, Mills EJ. *Statin therapy in stroke prevention: a meta-analysis involving 121.000 patients*. Am J Med 2008;121(1):24-33.

Las RS previas han mostrado resultados similares[278-280]. Una RS (65 ECA, 200.000 pacientes) analizó la eficacia de diferentes intervenciones orientadas a la disminución de lípidos en sangre en pacientes con y sin antecedentes de enfermedad coronaria. Las intervenciones incluyeron las estatinas, los fibratos, las resinas de intercambio iónico, los ácidos grasos poliinsaturados y diferentes estrategias dietéticas. La revisión mostró que las intervenciones destinadas a reducir los lípidos se asociaron a una disminución de los episodios de ictus fatales, en comparación con el placebo o la dieta habitual (RR: 0,89; IC 95%: 0,83 a 0,96), sobre todo en aquellos ensayos con estatinas (RR: 0,82; IC 95%: 0,76 a 0,90). Las otras intervenciones no se asociaron a una disminución significa-

RS de ECA 1++

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

tiva del riesgo. No hubo diferencias para el riesgo de ictus hemorrágicos en el global de las intervenciones ni en las estatinas en particular. El beneficio obtenido en la prevención de ictus fatales y no fatales fue igualmente significativo para los estudios en los que las estatinas se usaron en pacientes con enfermedad coronaria o sin ella (17 ECA; RR: 0,75; IC 95%: 0,65 a 0,87 y 6 ECA; RR: 0,77; IC 95%: 0,62 a 0,95, respectivamente). Todas las intervenciones, excepto el tratamiento con dieta, mostraron una disminución significativa de los infartos de miocardio (fatales o no fatales)[278].

Los resultados fueron parecidos y en la misma dirección en una RS (26 ECA, 90.000 pacientes). Esta revisión comparó las diferentes estatinas frente al placebo o el tratamiento habitual. El tratamiento con estatinas produjo una disminución del riesgo de ictus del 21% (2.890 eventos; RR: 0,79; IC 95%: 0,73 a 0,85). No se hallaron diferencias para los ictus con desenlace fatal (487 eventos; RR: 0,91; IC 95%: 0,76 a 1,10), ni para los ictus hemorrágicos (172 eventos; RR: 0,90; IC 95%: 0,65 a 1,22)[279]. Finalmente, en una RS (14 ECA, 54.160 hombres y 17.818 mujeres) las estatinas usadas como prevención primaria o secundaria de enfermedad coronaria no mostraron una disminución significativa del riesgo de ictus, aunque sólo evaluaron 3 ECA en hombres y 2 ECA en mujeres. Otros episodios vasculares evaluados se redujeron de manera similar en hombres y mujeres[281]. RS de ECA 1+/1++

4.8.3. Pacientes diabéticos

El tratamiento con estatinas en la población diabética se ha mostrado asociado a una reducción del riesgo vascular (incluida la mortalidad por todas las causas, infarto de miocardio fatal y no fatal). Una RS reciente de 14 ECA (18.686 diabéticos, 71.370 no diabéticos, 3.247 eventos) observó que por cada mmol/l menos de colesterol LDL la mortalidad por todas las causas se reduce un 9%, la no vascular un 13% y los episodios vasculares mayores un 21% (estos efectos fueron similares en la población no diabética)[282]. En pacientes diabéticos también se observó una reducción del riesgo de ictus (RR: 0,79; IC 95%: 0,67 a 0,93), infarto de miocardio o muerte coronaria y revascularización coronaria. Tras cinco años de tratamiento, disminuyó en 42 el número de personas (IC 95%: 30 a 55) con diabetes que tuvieron episodios vasculares mayores por cada 1.000 tratadas con estatinas. Una RS previa mostró resultados similares[283]. RS de ECA 1++

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Otra RS mostró también que las estatinas son tan eficaces en diabéticos como en no diabéticos[284]. En concreto, en prevención primaria se objetivó una reducción de los acontecimientos coronarios mayores tanto en diabéticos (RR: 0,80; IC 95%: 0,71 a 0,90) como en no diabéticos (RR: 0,77; IC 95%: 0,66 a 0,91). Un ECA posterior en prevención primaria (estudio MEGA) que comparó el tratamiento con dieta o con dieta más pravastatina no observó diferencias significativas entre la población diabética y la no diabética[277]. RS de ECA 1++

4.8.4. Población anciana

En términos relativos el beneficio de las estatinas probablemente es similar en población anciana que en poblaciones más jóvenes. Por otro lado, el beneficio en términos absolutos probablemente es mayor debido al mayor riesgo vascular de esta población. No obstante, la información de que se dispone proviene fundamentalmente de poblaciones con antecedentes vasculares y los ensayos suelen excluir a personas mayores de 80 años y reclutan muy pocas personas por encima de los 75 años[285]. RS de ECA 1+

4.8.5. Eficacia relativa de las estatinas

No se han localizado ensayos que evalúen los resultados sobre variables clínicas de interés y que comparen la eficacia de las estatinas[275], ni estudios que evalúen los beneficios relativos o absolutos del tratamiento con estatinas con el objetivo de reducir los niveles de colesterol LDL en plasma por debajo de unos niveles determinados[291]. RS de ECA 1++

4.8.6. Seguridad de las estatinas

En general las estatinas se han mostrado seguras en las distintas RS, sin mostrar que aumente el riesgo de cáncer o muerte de origen no vascular[274, 286, 287]. Una RS reciente (86 ECA y más de 96.000 pacientes) analizó conjuntamente los efectos adversos musculares y las retiradas debidas al tratamiento. Las estatinas se asociaron a un riesgo ligeramente superior de retirada debido al tratamiento en comparación con el placebo (OR: 0,88; IC 95%: 0,84 a 0,93), y de miositis (OR: 2,56; IC 95%: 1,12 a 5,85), principalmente para la pravastatina y la cerivastatina[288]. No se mostró una relación significativa con la rabdomiólisis en dos RS, y se señaló un incremento RS de ECA 1++

Han transcurrido más de 4 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

absoluto del riesgo a los cinco años muy reducido[274, 288]. Se sabe que los ECA a menudo subestiman los efectos adversos; así, en una RS que incluyó estudios de cohortes, el riesgo de rabdomiólisis fue 3,4 veces superior al placebo, sobre todo para las estatinas que se metabolizan por el isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 y especialmente superior para la cerivastatina. Las elevaciones de los enzimas hepáticos son más frecuentes que con placebo, especialmente en dosis altas[289]. La cerivastatina fue retirada del mercado español y otros mercados por el riesgo de rabdomiólisis con la asociación de gemfibrozilo.

RS de estudios observacionales
2++

El metabolismo de las estatinas es mayoritariamente hepático a través del citocromo P450. La simvastatina, la lovastatina y la atorvastatina se metabolizan principalmente por el CYP3A4, mientras que la fluvastatina lo hace por el CYP2D9, como isoenzimas del citocromo P450. La pravastatina tiene un escaso metabolismo hepático. Todo eso puede conducir a interacciones con diferentes fármacos que compartan las mismas vías metabólicas[290].

El tratamiento con estatinas en pacientes con un mayor riesgo vascular puede conllevar mayores beneficios, pero en personas de bajo riesgo el beneficio, en términos absolutos, parece ser menor y se mantiene el riesgo de los efectos adversos[291].

4.8.7. Otros tratamientos

Hasta el momento no hay suficiente evidencia de que otros tratamientos como el clofibrato, el gemfibrozilo, el ácido nicotínico o las resinas de intercambio iónico sean beneficiosos para la prevención primaria de episodios vasculares u otras variables clínicas de interés. Aunque estos tratamientos han demostrado reducir, en mayor o menor medida, las cifras de colesterol y, en algunos casos también un efecto sobre variables combinadas clínicas, el efecto no ha sido consistente y no han mostrado ningún efecto sobre cada uno de los componentes de la enfermedad vascular por separado[291].

GPC
1++

Más recientemente, la ezetimiba, asociada a una estatina a dosis altas, no ha mostrado reducir una variable subrogada como el grosor de la íntima-media de la carótida en pacientes con hipercolesterolemia familiar, a pesar de conseguir un descenso en las cifras de colesterol LDL en sangre[292].

ECA
1++

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Resumen de la evidencia

1++	En pacientes con un riesgo vascular elevado el tratamiento con estatinas reduce el riesgo de presentar un ictus isquémico y otros episodios vasculares en población con o sin antecedentes de enfermedad vascular[274-285].
1++	Los efectos beneficiosos de las estaninas se observan tanto en hombres como en mujeres, en personas con diabetes y en población de edad avanzada[274-285].
–	No hay ensayos que comparen la eficacia relativa de las estatinas disponibles[275].
1++/2++	Las estatinas se han asociado a elevaciones de los enzimas hepáticos y a efectos adversos de tipo muscular, que fueron graves tras la asociación con fibratos[288, 289].
1++	No hay suficiente evidencia sobre los beneficios vasculares, entre ellos el ictus, de otros fármacos hipolipemiantes[291].

Recomendaciones

A	Se recomienda tratar con estatinas a aquellos adultos sin enfermedad vascular previa y con un riesgo vascular elevado.
A	No se recomienda el tratamiento con otros fármacos como el clofibrato, el gemfibrozilo, el ácido nicotínico o las resinas de intercambio iónico o su combinación, como prevención primaria de enfermedad vascular.
✓	En pacientes con niveles elevados de colesterol en sangre (>240 mg/dl de colesterol LDL) se debe considerar el tratamiento con estatinas.
✓	El tratamiento con estatinas se debe valorar conjuntamente con el paciente tras informarle debidamente de los beneficios y potenciales riesgos, teniendo en consideración las patologías asociadas y los tratamientos concomitantes. Adicionalmente, al inicio de un tratamiento con estatinas, se debe iniciar un cambio hacia unos estilos de vida más saludables.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

✓	Es importante valorar las interacciones entre las estatinas y otros medicamentos concomitantes metabolizados preferentemente por el citocromo P450. Si el riesgo de interacciones es clínicamente relevante, considerar el tratamiento con pravastatina.

4.9. Síndrome metabólico

Preguntas para responder:

- Las personas con criterios de síndrome metabólico, ¿tienen un mayor riesgo de sufrir un episodio de ictus?
- ¿Cuál es el abordaje terapéutico más adecuado en las personas que presentan criterios de síndrome metabólico?

El síndrome metabólico es una combinación de factores de riesgo en un individuo que predispone a sufrir diabetes mellitus y a incrementar el riesgo vascular. Los componentes principales para su diagnóstico son la obesidad abdominal, la dislipemia aterogénica (elevación de los triglicéridos y disminución del colesterol HDL), la presión arterial elevada y la elevación de la glucemia en ayunas o diabetes mellitus. El mecanismo fisiopatológico central podría ser un fenómeno de resistencia a la insulina.

Estudios observacionales 2+

Hay diversas y variables definiciones del síndrome metabólico. Los criterios más ampliamente aceptados son los de la ATP III-modificados (Adult Treatment Program) del año 2006, o los criterios de la IDF (International Diabetes Federation) del año 2005. La prevalencia del síndrome metabólico en la población presenta cifras discrepantes según la definición usada para su cálculo, aunque todas las cifras apuntan a un aumento en las últimas décadas tanto en hombres como en mujeres. En nuestro entorno se estima una prevalencia de aproximadamente un 25% en hombres y un 20% en mujeres[293-295].

RS de estudios observacionales 2++

Una RS reciente mostró que el riesgo de enfermedad vascular y muerte era un 78% superior en pacientes con síndrome metabólico (RR 1,78; IC 95%: 1,58 a 2,00). El riesgo fue superior en las mujeres que en los hombres y en los sujetos sin enfermedad coronaria de base. La principal fuente de variabilidad provino de los distintos criterios usados para definir el síndrome metabólico[296]. Una RS anterior mostró resultados muy similares para un total de tres estudios

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

que evaluaron el riesgo de ictus: el riesgo fue un 76% superior en pacientes con síndrome metabólico (RR: 1,76; IC 95%: 1,37 a 2,25)[297].

Tras la publicación de estas RS se han encontrado numerosos estudios observacionales, la mayoría de ellos cohortes prospectivas, que evaluaron el riesgo de ictus, entre otras variables, en pacientes con síndrome metabólico según los criterios de la ATP III. Todos ellos señalan de manera consistente un incremento significativo del riesgo de ictus isquémico y de ictus en general[298, 299]. Estudios observacionales 2+/2++

Los pacientes con síndrome metabólico tienen un mayor riesgo vascular y se benefician de estrategias más agresivas. Aunque no hay información de ensayos clínicos que evalúen un abordaje global del síndrome metabólico y su relación con el ictus, el abordaje terapéutico de sus componentes ha mostrado ser beneficioso en la prevención de enfermedad vascular e ictus en numerosos ensayos clínicos. También las modificaciones en los estilos de vida orientadas a la reducción de peso en pacientes con obesidad y a la prevención de la diabetes se han mostrado eficaces[294]. RS de ECA 1++

Resumen de la evidencia

2++	El síndrome metabólico, en cualquiera de sus definiciones, se asocia a un incremento del riesgo de padecer ictus[296-299].
1++	Aunque no hay evidencia sobre el abordaje global del síndrome metabólico, las intervenciones para cada uno de sus componentes han mostrado ser beneficiosas en la prevención de enfermedad vascular e ictus[294].

Recomendaciones

B	Se debe identificar y ofrecer consejo a los individuos con síndrome metabólico sobre la modificación de los estilos de vida con el objetivo de promover una dieta sana y del ejercicio físico para reducir el peso corporal.
✓	Es importante ofrecer el tratamiento adecuado para cada uno de los componentes del síndrome metabólico.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

✓	Es importante llevar a cabo un seguimiento periódico del riesgo vascular.

4.10. Uso de anticonceptivos orales

Preguntas para responder:

- Las mujeres que toman anticonceptivos orales, ¿tienen mayor riesgo de sufrir un episodio de ictus isquémico, hemorrágico o de trombosis de venas cerebrales?
- ¿El riesgo es diferente según el tipo de anticonceptivo o de las características individuales de la mujer?

La asociación del ictus y la enfermedad tromboembólica venosa con el uso de anticonceptivos orales es una cuestión controvertida que todavía persiste, a pesar de la aparición de los anticonceptivos llamados de primera generación, con dosis elevadas (>50 g) de estrógenos. La aparición de productos con unas dosis cada vez menor de estrógenos, los anticonceptivos de segunda y tercera generación, ha seguido generando debate[300].

RS de estudios observacionales 2-

Una RS reciente de estudios observacionales (4 cohortes y 16 casos y controles) analizó el riesgo de ictus asociado a los anticonceptivos orales y mostró un incremento significativo del riesgo (OR: 1,79; IC 95%: 1,62 a 1,97). No obstante, los estudios de casos y controles mostraron dicha relación. Del análisis para el tipo de ictus se desprende que los anticonceptivos parecen aumentar el riesgo de ictus isquémico pero no el hemorrágico, aunque los resultados fueron igualmente variables[301]. De forma similar, una RS de estudios observacionales analizó el riesgo de episodios vasculares (infarto de miocardio o ictus) asociado al uso de anticonceptivos de segunda y tercera generación. Los resultados mostraron un aumento del riesgo para ambas variables, aunque fue ligeramente más marcado para los ictus (OR: 2,12; IC 95%: 1,56 a 2,86) en seis estudios de casos y controles. El riesgo fue parecido para los anticonceptivos de segunda o tercera generación[302].

RS de estudios observacionales 2++

Ambas revisiones, con ciertas limitaciones metodológicas, mostraron un resultado similar a una RS previa de 16 estudios observacionales y un aumento significativo del riesgo (OR: 2,75; IC 95%: 2,24 a 3,38). El riesgo fue menor con los anticonceptivos

Han transcurrido más de cinco años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

de segunda y tercera generación, aunque el incremento en el riesgo persistió, siendo superior para las fumadoras. El riesgo atribuible en términos absolutos sería relativamente bajo, puesto que sólo aumentaría en 4 casos adicionales por 100.000 personas[303].

Una RS de estudios observacionales (un estudio de cohortes y siete estudios de casos y controles) no mostró una asociación entre el uso de anticonceptivos e ictus[69]. Aunque los estudios analizados fueron muy parecidos a una RS anterior[304], ésta mostró además un aumento significativo del riesgo de HSA entre las mujeres que toman anticonceptivos orales (RR: 1,42; IC 95%: 1,12 a 1,80), principalmente entre los de dosis más elevadas de estrógenos.

RS de estudios observacionales

2+

Hay situaciones que pueden incrementar el riesgo de episodios vasculares en mujeres que toman anticonceptivos, como ciertas condiciones que presentan un mayor riesgo de trombosis. Ciertas trombofilias congénitas como el factor V de Leiden, los pacientes con la mutación 20210 de la protrombina, la mutación del enzima metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) o la hiperhomocisteinemia se han asociado a un incremento del riesgo de presentar trombosis venosas cerebrales en dos RS[305, 306].

RS de estudios observacionales

Estudios observacionales

2++

Los estudios observacionales aparecidos con posterioridad a las citadas revisiones muestran, en general, un incremento del riesgo de ictus isquémico, hemorrágico y de trombosis venosa cerebral[306-309].

Estudios observacionales

2++/2+

Resumen de la evidencia

2++	Los anticonceptivos orales aumentan el riesgo de ictus, principalmente isquémico, aunque el riesgo absoluto es bajo. El riesgo parece relacionarse con las dosis de estrógenos, y es superior para los anticonceptivos con altas dosis o de primera generación y para las fumadoras[69, 302-304].
2++	El riesgo de trombosis venosa cerebral y en otros territorios es particularmente elevado entre las mujeres que presentan una trombofilia congénita y toman anticonceptivos orales[305, 306].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Recomendaciones

B	En mujeres fumadoras, con migraña o con antecedentes de episodios tromboembólicos no se recomienda el uso de anticonceptivos orales y se deben valorar otro tipo de medidas anticonceptivas.
A	En mujeres con trombofilia congénita no se recomiendan los anticonceptivos orales y se deben valorar otro tipo de medidas anticonceptivas.

4.11. Terapia hormonal

Pregunta para responder:

- En las mujeres postmenopáusicas, ¿la terapia hormonal reduce el riesgo de sufrir un ictus u otros episodios vasculares?

En las dos anteriores décadas, a partir de los resultados de estudios observacionales, la terapia hormonal (TH) se utilizó ampliamente en pacientes post menopáusicas para la prevención de enfermedad vascular, osteoporosis y demencia[310]. La aparición de las primeras publicaciones del estudio *Women Health Initiative* (WHI) cuestionaron los resultados anteriores y mostraron un potencial efecto perjudicial de la TH en la prevención de episodios vasculares[311]. La iniciativa WHI (161.809 participantes) consiste en un conjunto de ensayos clínicos destinados a conocer los riesgos y beneficios de ciertas estrategias como la dieta baja en grasas, los suplementos de vitamina D o el uso de la TH sobre la enfermedad vascular, el cáncer de mama y colorrectal y el riesgo de fracturas en mujeres postmenopáusicas de entre 50 y 79 años.

Una RS estudió el riesgo de enfermedad vascular e ictus en mujeres postmenopáusicas que recibieron TH (estrógenos solos o en combinación con progestágenos) como prevención primaria o secundaria. En prevención primaria, dos ECA (16.830 pacientes) no mostraron un efecto protector de la TH (sola o combinada) para la mortalidad total (RR: 1,00; IC 95%: 0,98 a 1,21) o muerte vascular (RR: 1,16; IC 95%: 0,70 a 1,92)[312]. Por el contrario, la TH se asoció a un incremento de los episodios tromboembólicos, entre ellos el ictus

RS de ECA
1++

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

(RR: 1,44; IC 95%: 1,10 a 1,89), el tromboembolismo pulmonar (RR: 2,15; IC 95%: 1,41 a 3,28) y el infarto de miocardio no fatal (RR: 1,32; IC 95%: 1,02 a 1,71). Los resultados en prevención primaria y secundaria son muy similares tanto para los estrógenos solos (3 ECA, 1.903 participantes) como en combinación con progestágenos (6 ECA, 22.380 participantes). En ambos casos el riesgo de ictus se incrementa, aunque sólo es significativo para la terapia combinada. Considerando todos los estudios de forma conjunta, la TH no tiene un efecto protector para la mortalidad vascular, el infarto de miocardio no fatal o el ictus; por el contrario, presenta un incremento del riesgo de trombosis venosa y pulmonar.

Una reciente publicación del ensayo WHI muestra los resultados de 27.347 mujeres de entre 50 y 79 años que recibieron TH (sola o combinada) o placebo. El estudio no mostró una reducción de enfermedad coronaria ni de la mortalidad global. Además, el riesgo de presentar un ictus fue un 32% superior en las pacientes que recibieron TH (solos o combinados) (566 eventos; HR 1,32; IC 95%: 1,12 a 1,56), semejante para cualquier edad o tiempo tras la menopausia. La incidencia anual de ictus fue del 0,38% para la TH y del 0,29% para el placebo, lo cual confirió un exceso de riesgo absoluto de 9,3 eventos por 100.000 personas y año. En el caso de la enfermedad coronaria, el riesgo fue significativamente superior para las mujeres transcurridos 20 o más años de la menopausia (HR 1,28; IC 95%: 1,03 a 1,58), principalmente para la TH combinada. La TH tampoco ofreció beneficios para el riesgo combinado, incluyendo variables como el cáncer de mama, el cáncer colorrectal, el cáncer de endometrio, la fractura de cadera o la mortalidad global[313].

ECA
1++

Por otro lado, el estudio WISDOM, que aleatorizó a un total de 5.692 mujeres postmenopáusicas que recibían TH (sola o combinada) frente al placebo, se interrumpió prematuramente tras la publicación de los resultados del estudio WHI, que incluía un 26% del total de la muestra prevista. Los objetivos eran evaluar la eficacia de la TH para la enfermedad vascular, las fracturas osteoporóticas y el cáncer de mama. Los resultados publicados de este estudio para un seguimiento aproximado de un año mostraron un aumento significativo del riesgo de sufrir un episodio vascular y de tromboembolismo venoso. En el caso concreto del ictus las diferencias no fueron significativas (33 eventos; HR 0,73; IC 95%: 0,37 a 1,46)[314].

ECA
1+

Han transcurrido más de 3 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

En una RS de estudios observacionales la TH no se asoció de manera consistente con un mayor riesgo de HSA[69]. RS de ECA 2+

Resumen de la evidencia

1++	La terapia hormonal (con estrógenos solos o combinados con progestágenos) aumenta el riesgo de ictus y otros episodios vasculares como el tromboembolismo venoso[312-314].
1++	El riesgo parece aumentar con relación al tiempo de tratamiento[313].

Recomendaciones

A	En las mujeres postmenopáusicas se recomienda no utilizar la terapia hormonal (con estrógenos solos o combinados con progestágenos) con el objetivo de prevenir la enfermedad vascular.

4.12. Trombofilias

Pregunta para responder:

- En pacientes con trombofilias congénitas o adquiridas, ¿el tratamiento antitrombótico reduce el riesgo de sufrir un episodio de ictus?

4.12.1. Trombofilia congénita

La trombofilia es una condición caracterizada por defectos o anomalías, congénitas o adquiridas, de diversos componentes del mecanismo hemostático que van a favorecer la formación, aparición o persistencia del trombo[315].

Una RS de estudios de casos y controles relacionó varias trombofilias congénitas con el riesgo de un primer ictus en población infantil. Entre ellas, sólo el déficit de proteína C y la mutación del enzima MTHFR mostraron una asociación significativa[316]. Una RS anterior de estudios de casos y controles y cohortes, pero con alto riesgo de sesgo, mostró un incremento de riesgo de ictus isquémico, para ciertas trombofilias congénitas, en una población que incluyó niños y adultos[317]. RS de estudios observacionales 2++/2-

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Ningún estudio ha mostrado una clara asociación entre el factor V de Leiden y el ictus isquémico. Entre los estudios que han llevado a cabo un análisis de subgrupo para este tipo de pacientes destacan el *Physicians' Health Study*[318], el *Cardiovascular Health Study*[319], el *Stroke Prevention in Atrial Fibrilation III*[320] o el *Copenhagen City Heart Study*[321]; todos ellos aportaron un número limitado de pacientes al análisis. Este último incluyó un análisis conjunto de los datos de estudios previos que no mostró una asociación entre el factor V de Leiden e ictus en adultos, aunque en niños la relación fue significativa[321]. Los estudios y las RS han dado resultados discordantes; únicamente se sugiere un mayor riesgo en el caso de asociarse a la administración de contraceptivos orales, hipertensión o diabetes[322].

ECA
1+
Estudios observacionales
2+

Para la mutación G20210A de la protrombina, el estudio de casos y controles del ECA *Physicians' Health Study* no mostró una relación significativa con el ictus[323].

Estudios de casos y conroles
2+

Asimismo, en una reciente RS se evaluó la relación de diferentes trombofilias congénitas con el riesgo de trombosis venosa cerebral[305]. La relación fue significativa para los pacientes con el factor V de Leiden (OR: 3,38; IC 95%: 2,27 a 5,05), los pacientes con la mutación 20210 de la protrombina (OR: 9,27; IC 95%: 5,85 a 14,67) y los pacientes con la mutación del enzima MTHFR (OR: 4,07; IC 95%: 2,54 a 6,52). En las pacientes con factor V de Leiden, mutación G20210A del gen de la protrombina o hiperhomocisteinemia que toman anticonceptivos orales, el riesgo de padecer una trombosis cerebral es muy superior[306]. No se localizaron estudios que relacionaran trombosis venosa cerebral y las restantes causas de trombofilia congénita.

RS de estudios observacionales
2++

4.12.2. Trombofilia adquirida

El síndrome antifosfolipídico (SAF) es una condición clínica caracterizada por la tendencia a la trombosis y la presencia en plasma de anticuerpos antifosfolípidos (AFL) de la membrana celular (anticuerpos contra la cardiolipina y anticoagulante lúpico los más característicos) y de origen multifactorial. Se ha descrito asociación entre estos anticuerpos y el riesgo de trombosis y morbilidad obstétrica[315].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Varios estudios retrospectivos han analizado la relación entre la presencia de anticuerpos contra la cardiolipina e ictus. En concreto, en un estudio retrospectivo en 360 pacientes con AFL la probabilidad de desarrollar ictus o AIT fue del 4,4%[324]. La presencia de anticuerpos contra la cardiolipina se asoció a un riesgo de 1,5 a 2,2 veces superior de desarrollar un ictus[325] en pacientes varones, mientras que un estudio de cohortes mostró esta relación en mujeres[326].

Estudios observacionales 2++/2+

Sin embargo, hay controversia debido a la carencia de ensayos clínicos sobre el papel de la profilaxis antitrombótica en pacientes con SAF sin trombosis previa[327, 328]. Por ello sería necesario llevar a cabo estudios que respondieran a preguntas sobre prevención primaria y secundaria en este tipo de pacientes[327, 329].

Opiniones de expertos 4

Resumen de la evidencia

1+/2+	La mayoría de los estudios no han mostrado una asociación entre las diferentes trombofilias hereditarias y el ictus isquémico. Únicamente el factor V de Leiden se ha asociado a ictus isquémico en niños[316-323].
2++	Algunas trombofilias congénitas se han asociado significativamente con el desarrollo de trombosis de venas cerebrales; el riesgo mayor es en mujeres que toman anticonceptivos orales[305,306].
2++	Se ha relacionado la presencia de anticuerpos contra la cardiolipina con el desarrollo de ictus isquémico, sobre todo en mujeres[324-326].
–	No hay estudios que evalúen la eficacia del tratamiento antitrombótico en pacientes con trombofilias congénitas o adquiridas[327, 328].

Recomendaciones

✓	En pacientes con algún tipo de trombofilia congénita o adquirida, tras valorar la edad del paciente, el riesgo de sangrado y la presencia de otros factores de riesgo vascular o patologías asociadas, se puede plantear el inicio de un tratamiento antitrombótico.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia ha sido revisada.

4.13. Otros factores y condiciones relacionados

Pregunta para responder:

- ¿Existe algún tratamiento eficaz para reducir el riesgo de ictus en pacientes con niveles elevados de homocisteína o lipoproteína A en plasma, episodios de migraña o enfermedad de células falciformes?

4.13.1. Hiperhomocisteinemia

Varios estudios observacionales muestran la asociación que hay entre hiperhomocisteinemia y enfermedad vascular[330-332] o ictus[333, 334]. La relación entre los niveles de homocisteína en plasma y el riesgo vascular parece ser lineal[335]. No se ha establecido un punto de corte, pero habitualmente se considera hiperhomocisteinemia los niveles plasmáticos superiores a 16 mmol/l.

Estudios observacionales

2++/2+

Varios ensayos clínicos han evaluado la eficacia de los suplementos de ácido fólico o vitamina B en pacientes, generalmente con un riesgo vascular elevado, y que presentaban niveles elevados de homocisteína en plasma. Aunque todos ellos mostraron descensos más o menos marcados en los niveles plasmáticos de homocisteína, los niveles en el momento de la inclusión fueron variables y, en ocasiones, inferiores a 16 mmol/l.

Una RS (12 ECA, 16.958 pacientes) no mostró una reducción del riesgo de enfermedades vasculares, enfermedad coronaria, ictus o muerte en pacientes que recibieron suplementos de ácido fólico frente a los que recibieron placebo. El riesgo de ictus se redujo, aunque la diferencia no fue significativa (RR: 0,86; IC 95%: 0,71 a 1,04)[336].

RS de ECA

1++

Una RS más reciente (8 ECA, 16.841 pacientes) evaluó el impacto de los suplementos de ácido fólico, con o sin vitaminas del complejo B, en la prevención del ictus en pacientes con diferentes factores de riesgo vascular. Los objetivos fueron los mismos, pero se incluyeron menos estudios; la RS mostró una reducción del 18% del riesgo de ictus para los suplementos de ácido fólico (RR: 0,82; IC 95%: 0,68 a 1,00). En aquellos ensayos sin historia de ictus previo (7 ECA), la reducción fue del 25% (RR: 0,75; IC 95%: 0,62 a 0,90), mientras que para duraciones de la intervención

RS de ECA

1++

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada.

superiores a los 36 meses (4 ECA), la reducción fue del 29% (RR: 0,71; IC 95%: 0,57 a 0,87)[337].

4.13.2. Elevación de lipoproteína A

La Lp(a) es un complejo lipoproteico al que se le atribuyen propiedades protrombóticas, antifibrinolíticas y promotoras de la ateromatosis. Este complejo lipoproteico tiene una forma estructuralmente parecida a las lipoproteínas de baja densidad (LDL), de modo que ciertas lipoproteínas como la apolipoproteína tipo B se unen transportando el colesterol a los tejidos y arterias. Valores elevados de Lp(a) se han asociado a un aumento de riesgo de enfermedad coronaria[338].

RS de estudios observacionales 2+

Una RS de estudios observacionales mostró un incremento del riesgo de ictus en personas con valores más elevados de Lp(a) frente a personas con valores dentro de la normalidad (1.645 eventos; RR: 1,22; IC 95%: 1,04 a 1,43). Los estudios de casos y controles mostraron que los pacientes con ictus presentaban niveles superiores de Lp(a). Los estudios usaron diferentes técnicas para medir los niveles de Lp(a) y, aunque se sugiere el valor de 30mg/dl como el límite superior de la normalidad, éste no se ha validado[339].

RS de estudios observacionales 2++

El tratamiento con niacina puede disminuir los niveles de Lp(a), pero no hay ensayos clínicos aleatorizados que demuestren que este tratamiento reduce la incidencia de ictus u otras enfermedades vasculares[340].

ECA 1+

4.13.3. Migraña

La relación entre migraña, sobre todo con aura, y el riesgo de ictus es compleja. Ambas entidades parecen compartir ciertas alteraciones vasculares[341-343].

Una RS (11 estudios de casos y controles y tres estudios de cohortes) evaluó el riesgo de ictus isquémico en pacientes con migraña. La revisión mostró un incremento del riesgo de ictus isquémico entre aquellas personas que padecen crisis de migraña (RR: 2,16; IC 95%: 1,89 a 2,48); en los casos de migraña con aura el riesgo fue mayor (RR: 2,27; IC 95%: 1,61 a 3,19). El análisis conjunto de tres estudios de casos y controles mostró un incremento de riesgo especialmente significativo entre aquellas pacientes que además tomaban anticonceptivos orales (RR: 8,72; IC 95%: 5,05 a

RS de estudios observacionales 2++

Estudios observacionales 2+

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

15,05)[344]. Globalmente, los estudios observacionales posteriores muestran resultados similares[345-348].

4.13.4. Enfermedad de células falciformes

La enfermedad de células falciformes es un problema para la salud pública en muchos países del continente africano[349]. El ictus es una de las más importantes y devastadoras complicaciones, ya que hasta un 11% de los niños con esta enfermedad padecen un ictus[350, 351]. En Europa, el número de pacientes que padecen esta enfermedad está en constante crecimiento debido a la emigración, lo cual debe conllevar mejoras en los servicios de salud para atender a esta población[352]. La mayoría de las complicaciones de la enfermedad de células falciformes se presentan antes de la edad adulta. No obstante, con el aumento de la esperanza de vida, cada vez más pacientes superan la edad infantil.

El ictus recurrente es una complicación frecuente que, sin una intervención específica, afecta a entre el 4,9% y el 6% de los pacientes, en especial los portadores de hemoglobina SS[353]. Aproximadamente, entre el 10% y el 23% de los pacientes en régimen transfusional crónico desarrollarán un nuevo ictus[354].

Estudios observacionales 2+

El ECA STOP evaluó la eficacia y seguridad de un programa de transfusión crónica de hematíes como prevención primaria y secundaria del ictus en niños. Las transfusiones crónicas, con el objetivo de mantener el porcentaje de hemoglobina S en valores inferiores al 30%, redujeron el riesgo de ictus en un 92%, frente a la no intervención. Se registró 1 sólo ictus en el grupo que recibió transfusión y 11 en el grupo de no intervención para un seguimiento aproximado de 21 meses. Las transfusiones regulares se asocian a complicaciones a largo plazo, especialmente la hemosiderosis y la aloinmunización, que deben formar parte del balance beneficio-riesgo al considerar un programa de transfusiones a largo plazo[355].

ECA 1++

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Resumen de la evidencia

1++	La evidencia sobre si la suplementación con ácido fólico en pacientes con niveles elevados de homocisteína en plasma y factores de riesgo vascular reduce el riesgo de ictus es inconcluyente[336, 337].
2++	Los niveles elevados de homocisteína y lipoproteína A en plasma se han asociado a un aumento del riesgo de enfermedad vascular e ictus[339].
1+	Aunque la niacina puede reducir los niveles plasmáticos de lipoproteína A, no hay evidencia de su beneficio en variables clínicas relevantes[340].
2++	Los pacientes que padecen episodios de migraña, especialmente con aura asociada, muestran un incremento del riesgo de ictus[344-348].
2+	El ictus es una complicación frecuente de la enfermedad de células falciformes[353, 354].
1+	En niños, el tratamiento con transfusiones periódicas reduce el riesgo de un primer ictus[355].

Recomendaciones

B	En pacientes con niveles elevados de homocisteína en plasma y que presentan otros factores de riesgo vascular debe considerarse el suplemento con ácido fólico mediante vitaminas del complejo B.
C	En aquellos pacientes con niveles elevados de lipoproteína A y que presentan otros factores de riesgo vascular, se debe considerar el tratamiento con niacina.
B	Se recomienda realizar transfusiones periódicas para reducir la hemoglobina S por debajo del 30% en pacientes con anemia de células falciformes de alto riesgo, tras haber valorado los riesgos y beneficios con el paciente.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

4.14. Cardiopatías embolígenas

Preguntas para responder:

- En pacientes con fibrilación auricular, ¿cuál es el riesgo de sufrir un episodio de ictus?
- En pacientes con fibrilación auricular, ¿el tratamiento antitrombótico (antiagregante/anticoagulante) reduce el riesgo de ictus?
- En pacientes que han sufrido un infarto de miocardio o con una fracción de eyección reducida, ¿el tratamiento antitrombótico (antiagregante/anticoagulante) reduce el riesgo de ictus?
- En pacientes portadores de una prótesis valvular mecánica o biológica, ¿el tratamiento anticoagulante solo o añadido a un antiagregante reduce el riesgo de ictus?
- En pacientes con estenosis mitral o un prolapso de la válvula mitral, ¿el tratamiento anticoagulante o antiagregante reduce el riesgo de ictus?

Las cardiopatías embolígenas son un grupo de condiciones heterogéneas que tienen en común que presentan un elevado riesgo de tromboembolismos sistémicos. En esta guía se abordan los principales aspectos de la prevención de estos desenlaces mediante el tratamiento antitrombótico. No es el objetivo de esta guía abordar con exhaustividad el manejo detallado de cada una de estas condiciones, puesto que existen GPC que hacen recomendaciones específicas sobre fibrilación auricular[356-358], cardiopatía isquémica[359, 360] o enfermedades de las válvulas cardiacas[361].

4.14.1. Fibrilación auricular

La fibrilación auricular de origen no valvular es una arritmia cardiaca común en población de edad avanzada y la causa más frecuente de ictus de origen cardioembólico. El riesgo de ictus en pacientes con fibrilación auricular aumenta con la edad y es hasta cinco veces superior en comparación con personas sin esta condición[362]. La edad, la hipertensión, la insuficiencia cardiaca, la diabetes o el haber sufrido un ictus isquémico o AIT previo son factores que incrementan significativamente el riesgo de presentar un ictus en pacientes con fibrilación auricular[363-365].

La clasificación de la fibrilación auricular según su presentación en episodios recurrentes (fibrilación auricular paroxística) o en forma de fibrilación auricular permanente o persistente tiene importancia en el momento

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

de plantear un tratamiento para la restitución del ritmo sinusal o un tratamiento preventivo de nuevos episodios de ictus. Los grandes estudios observacionales no han diferenciado estas formas, de modo que se considera que ambas presentan un riesgo similar de complicaciones de tipo embólico[366].

Riesgo de ictus

El riesgo de ictus en pacientes con fibrilación auricular no es homogéneo y diferentes factores tienen una contribución diferencial. Estos factores han sido utilizados en diversos modelos para el cálculo y la estratificación del riesgo de ictus[367]. De los modelos disponibles, el modelo $CHADS_2$ es el más conocido, y ha sido utilizado y validado[364]. Los criterios $CHADS_2$ consideran el riesgo de ictus según la presencia aditiva de varios factores y proponen unas recomendaciones de tratamiento (Tabla 10). Por otro lado, existe la necesidad de valorar el riesgo de sangrado según la presencia de factores como edad avanzada, hipertensión u otros, el uso de antiagregantes, anticoagulantes o antiinflamatorios no esteroideos, la hipertensión o múltiples tratamientos[368].

Estudios observacionales

2++

Tabla 10. Tabla de riesgo $CHADS_2$[364]

	Nivel de riesgo	Recomendaciones de tratamiento
0	Bajo	Aspirina 75-325 mg/d
1	Bajo a moderado	Anticoagulación (INR de 2 a 3) o aspirina 75-325 mg/d
≥2	Moderado, alto o muy alto	Anticoagulación (INR de 2 a 3)

- 1 punto: edad avanzada (>75 años), hipertensión, insuficiencia cardiaca, diabetes.
- 2 puntos: ictus previo.

Adaptado de: Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. *Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation*. JAMA 2001; 285:2864-70.

Sistemas de estratificación de riesgo de sangrado

En un análisis reciente, la incidencia de sangrado grave para pacientes mayores de 80 años fue de 13,1 por 100 personas y año y de 4,7 para los menores de 80 años[369]. No obstante, el papel de los

Estudios observacionales

2++

Han transcurrido más de 3 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

modelos para la estimación del riesgo de sangrado en pacientes con fibrilación auricular es todavía incierto[370].

Hay varios modelos para estimar el riesgo de sangrado grave en pacientes que reciben un tratamiento anticoagulante[371-373]. El índice ORBI ha sido validado en una población de edad avanzada y con antecedentes de fibrilación auricular[371]. La propuesta más reciente proviene de una cohorte de más de 26.000 pacientes, muchos de ellos de más de 80 años, que incluye ocho variables para la estratificación del riesgo (edad >70 años, género, antecedentes de sangrado o sangrado reciente, abuso de drogas o alcohol, diabetes, anemia y tratamiento con antiagregantes). No obstante, excluye los valores de ration internacional normalizada (INR) para calcular el riesgo. Este modelo otorga unos riesgos de sangrado a los 90 días que oscilan entre el 0,9% y el 5,4% entre los grupos de bajo y alto riesgo respectivamente[373].

A pesar de la existencia de documentos de referencia para el manejo clínico de los pacientes con fibrilación auricular, los anticoagulantes siguen infrautilizándose. En algunos casos eso se ha debido al desconocimiento por parte del médico de la evidencia o a la dificultad para aplicar los índices de estratificación de riesgo y a la inapropiada información proporcionada al paciente sobre los beneficios y riesgos del tratamiento[374]. Opiniones de expertos 4

En cualquier caso, es crucial establecer un balance adecuado entre los beneficios del tratamiento para reducir el riesgo de sufrir un nuevo episodio de ictus isquémico o AIT y los riesgos de un episodio hemorrágico grave para cada paciente en particular usando alguno de los modelos existentes[374]. Opiniones de expertos 4

Tratamiento antitrombótico

Dos RS evaluaron la eficacia y seguridad de los antiagregantes y los anticoagulantes orales en pacientes con fibrilación auricular crónica de origen no valvular para prevenir un primer episodio de ictus[375,376]. Más recientemente otra RS comparó estas dos estrategias en el mismo grupo de pacientes[377]. RS de ECA 1++

Una RS (3 ECA, 1.965 pacientes) no mostró diferencias entre el tratamiento antiagregante (todos ellos con aspirina) y el placebo en la reducción de ictus, ictus isquémicos, mortalidad vascu- RS de ECA 1++

Han transcurrido más de 3 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

lar o mortalidad global. Hubo una reducción significativa de los ictus isquémicos al incluir un ensayo en el que se añadió warfarina a dosis bajas en pacientes tratados con antiagregantes (OR: 0,72; IC 95%: 0,52 a 0,99). Los antiagregantes no se asociaron a un aumento de los sangrados mayores o hemorragia intracerebral, aunque el número total de eventos analizados fue muy escaso[375].

El mismo autor mostró en una RS (5 ECA, 2.313 pacientes) que los anticoagulantes ajustados a un INR de 2,0 a 3,0 se asociaron a una disminución significativa de ictus (OR: 0,39; IC 95%: 0,26 a 0,59), ictus isquémicos (OR: 0,34; IC 95%: 0,23 a 0,52), ictus incapacitantes (OR: 0,47; IC 95%: 0,28 a 0,80) y mortalidad global (OR: 0,69; IC 95%: 0,50 a 0,94) en comparación con el placebo. Los sangrados mayores o las hemorragias intracerebrales no difirieron en ambos grupos, aunque el número de eventos fue escaso[376]. En la RS más reciente (8 ECA, 9.598 pacientes) los anticoagulantes orales se asociaron a una reducción significativa de ictus (OR: 0,68; IC 95%: 0,54 a 0,85), ictus isquémicos (OR: 0,53; IC 95%: 0,41 a 0,68) y embolismos sistémicos (OR: 0,48; IC 95%: 0,25 a 0,90) frente al tratamiento antiagregante. El riesgo de hemorragias intracerebrales se dobló con el uso de anticoagulantes respecto al tratamiento con antiagregantes (OR: 1,98; IC 95%: 1,20 a 3,28)[377]. RS de ECA 1++

Los resultados fueron parecidos en una RS (29 ECA, 28.044 pacientes), en prevención primaria y secundaria, donde los anticoagulantes orales se mostraron superiores al placebo y a los antiagregantes en la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular. Las dosis ajustadas de anticoagulantes redujeron el riesgo de ictus frente al placebo (efecto relativo del 64% y absoluto del 2,7%, para un total de 186 eventos) y frente al tratamiento antiagregante (efecto relativo del 37% y absoluto del 0,9% para un total de 462 eventos). Los antiagregantes en general se asociaron a una reducción modesta pero significativa del riesgo de ictus. Los pacientes tratados con dosis ajustadas de anticoagulantes presentaron el doble de sangrados intracraneales y extracraneales graves, aunque el incremento absoluto de riesgo fue del 0,2%[378]. Otras RS previas mostraron resultados similares[379-381].

Un estudio incluido en la anterior revisión, que comparó específicamente el tratamiento anticoagulante con la asociación de clopidogrel más aspirina, fue interrumpido antes de lo previsto por la superioridad mostrada por el tratamiento anticoagulante (165 ECA 1+

Han transcurrido más de 3 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

eventos). La combinación de aspirina y clopidogrel mostró un mayor riesgo de sufrir una variable combinada (ictus, embolismo sistémico no cerebral, infarto de miocardio o muerte vascular) (399 eventos; RR: 1,44; IC 95%: 1,18 a 1,76)[382]. Adicionalmente, el ensayo NASPEAF evaluó la eficacia de la combinación de un tratamiento con anticoagulantes y triflusal (600 mg/d) en 1.209 pacientes con fibrilación auricular de alto riesgo o de riesgo intermedio (fibrilación de origen no valvular o sin embolismo previo). El tratamiento combinado redujo el riesgo de eventos vasculares (muerte vascular, AIT, ictus no fatal o embolismo sistémico) en un 67% en el grupo de riesgo intermedio (HR: 0,33; IC 95%: 0,12 a 0,91) en comparación con el tratamiento anticoagulante solo. El tratamiento combinado consiguió reducir la intensidad de la anticoagulación[383].

Un reciente estudio multicéntrico comparó la warfarina (INR: 2 a 3) con aspirina (75 mg/d) para la prevención primaria de episodios embólicos en pacientes ancianos en atención primaria (>75 años). El tratamiento anticoagulante redujo el riesgo de la variable combinada de episodios embólicos (ictus, hemorragia intracerebral o embolismo arterial) en un 52% (72 eventos; RR: 0,48; IC 95%: 0,28 a 0,80) frente a la aspirina para una reducción absoluta del riesgo (RAR), que fue del 2%. El beneficio fue aún mayor para los ictus isquémicos (RR: 0,30; IC 95%: 0,13 a 0,63). Por otro lado, el riesgo de hemorragia intracerebral, cualquier tipo de hemorragia o mortalidad por cualquier causa fue similar en ambas intervenciones. Este estudio en población anciana confirma la superioridad de la anticoagulación sobre la antiagregación[384].

ECA
1+

Por último, otras opciones como el ximelagatrán se retiraron del mercado en 2006 por hepatotoxicidad y más recientemente un ECA abierto que evaluó el tratamiento con un pentasacardio (idraparinux) frente a anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular, tuvo que ser interrumpido prematuramente por un exceso de sangrados intracraneales frente a la anticoagulación aislada[385].

ECA
1+

Percepciones de los pacientes

La prescripción de un tratamiento anticoagulante debe considerar los valores y preferencias de los pacientes. En una encuesta europea a pacientes con fibrilación auricular que recibían tratamiento anticoagulante, se mostró que únicamente el 7% de los pacientes conocía el objetivo del tratamiento y el 38% no conocía que un

Series de casos
3

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica. Revísela antes de usarla si ha sido revisada.

INR por debajo o por encima del rango recomendado se asocia a riesgos para su salud. El estudio pone de relieve el deficiente conocimiento por parte de los pacientes de los riesgos y beneficios del tratamiento anticoagulante[386].

Por otra parte, en este tipo de paciente, las preferencias son muy variables y a menudo difieren con las de los médicos y de las recomendaciones de las GPC[387]. Estas diferencias podrían deberse a una mayor tolerancia a sufrir un sangrado grave y a una menor tolerancia a un incremento del riesgo de ictus por parte de los pacientes[388].

Opiniones de expertos

4

Autocontrol domiciliario del tratamiento anticoagulante

Varias RS muestran que el autocontrol por parte del paciente es tan seguro como el control rutinario en atención primaria o en el hospital y que reduce significativamente el riesgo de episodios tromboembólicos y de muerte[389-393]. El autocontrol está limitado a los pacientes capaces de llevarlo a cabo, los cuales deben recibir una formación específica. Esta opción terapéutica actualmente no está financiada por nuestro sistema sanitario. Estudios de coste-efectividad llevados a cabo en otros países muestran resultados inconsistentes, aunque indican que a medio-largo plazo esta opción terapéutica es coste-efectiva[393-395].

RS de ECA

1++

Resumen de la evidencia

2++	La fibrilación auricular es un factor de riesgo de ictus especialmente en pacientes de más de 75 años, hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca (o fracción de eyección inferior a 30%), diabetes o antecedentes de ictus isquémico o ataque isquémico transitorio[364].
2++	En pacientes con fibrilación auricular sin factores de riesgo adicionales (edad, hipertensión, insuficiencia cardiaca o ictus previo) la probabilidad de presentar un ictus es aproximadamente de un 2% al año[364].
1++	En pacientes con fibrilación auricular no valvular, el tratamiento anticoagulante (INR 2 a 3) presenta una eficacia superior al tratamiento antiagregante para la prevención de ictus y una frecuencia superior de episodios hemorrágicos graves[378-381].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

1+	La combinación de un tratamiento antiagregante y un anticoagulante no ha demostrado una mayor eficacia y presenta un mayor riesgo hemorrágico[382, 383].
1++	El autocontrol domiciliario del tratamiento anticoagulante reduce significativamente el riesgo de episodios tromboembólicos y el riesgo de muerte[389-393].

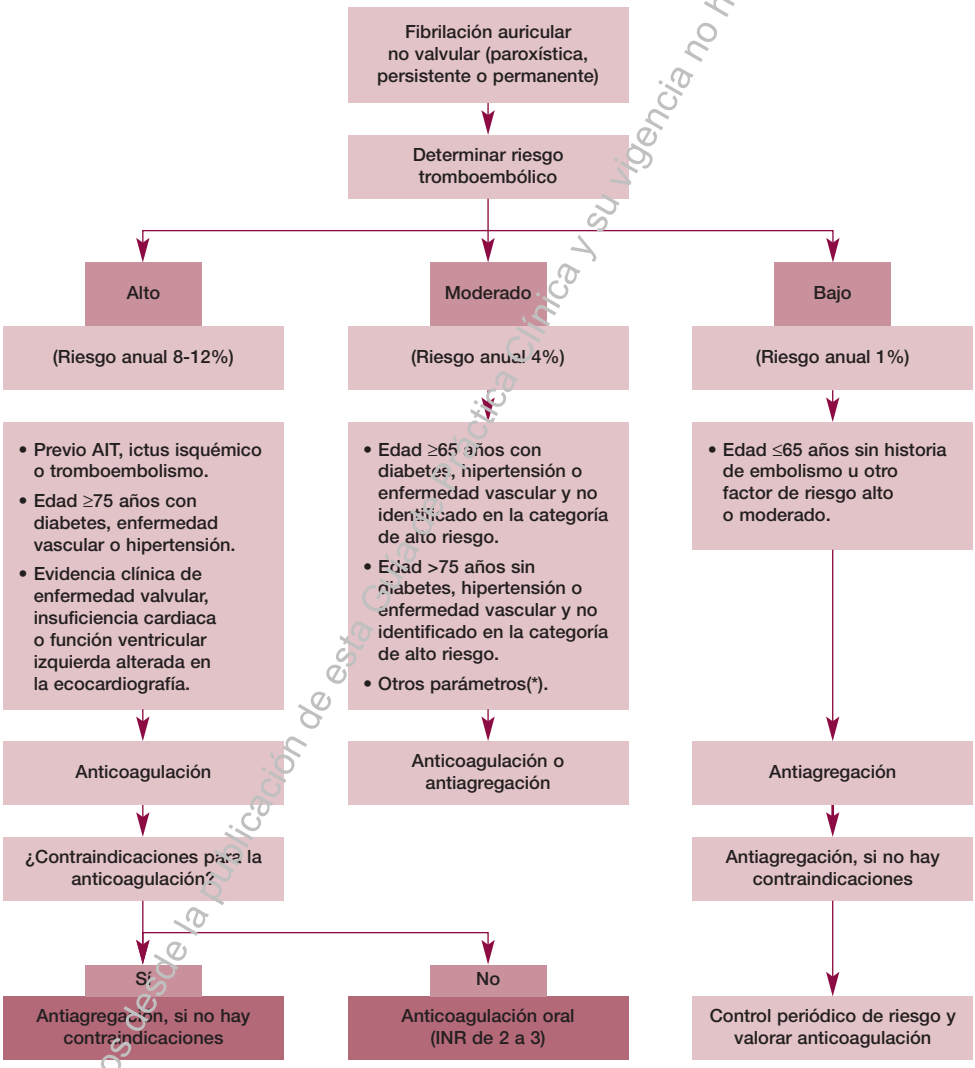
Recomendaciones

✓	Todo paciente con fibrilación auricular debe ser valorado individualmente para establecer un balance beneficio-riesgo del tratamiento antitrombótico. Es razonable evaluar la indicación de anticoagulación a intervalos regulares.
A	En pacientes con fibrilación auricular paroxística, persistente o permanente, que presentan un riesgo tromboembólico ALTO, se recomienda el tratamiento indefinido con anticoagulantes orales con un objetivo de INR de 2 a 3 para la prevención primaria de ictus de origen cardioembólico.
A	En pacientes con fibrilación auricular paroxística, persistente o permanente, que presentan un riesgo tromboembólico MODERADO, los tratamientos con anticoagulantes o antiagregantes son opciones terapéuticas razonables para la prevención primaria de ictus de origen cardioembólico.
A	En pacientes con fibrilación auricular paroxística, persistente o permanente, que presentan un riesgo tromboembólico BAJO o con contraindicaciones formales a los anticoagulantes orales se recomienda el tratamiento antiagregante con aspirina (100-300 mg) para la prevención primaria de ictus de origen cardioembólico.
B	Se recomienda reservar el tratamiento con otros antiagregantes diferentes a la aspirina en pacientes con intolerancia o que presenten efectos indeseables relevantes a ésta.
✓	En ciertos pacientes con un riesgo tromboembólico MODERADO se deben valorar otros factores, como el tamaño auricular, la presencia de trombos auriculares o las alteraciones cardiacas estructurales en el momento de considerar los beneficios y riesgos de un tratamiento antitrombótico.

Ver Figura 4 para la definición de las poblaciones de riesgo alto, moderado o bajo.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Figura 4. Algoritmo de manejo del tratamiento antitrombótico en pacientes con fibrilación auricular no valvular[367]



* Ciertos pacientes clasificados como de riesgo moderado, con alguno de los siguientes parámetros obtenidos por ecocardiografía como un tamaño aumentado de la aurícula izquierda, la presencia de contraste denso en la aurícula o la presencia de una alteración cardiaca estructural sin disfunción ventricular deberían considerarse para el tratamiento con anticoagulantes orales.

Adaptado de: Lip GY, Boos C. *Antithrombotic therapy for atrial fibrillation.* Heart 2006;92:155-61.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

4.14.2. Infarto de miocardio

Las principales entidades diagnósticas del síndrome coronario agudo (la angina inestable y el infarto agudo de miocardio) se definen por la concentración plasmática de marcadores de necrosis miocárdica[396]. Actualmente el tratamiento inicial del síndrome coronario agudo comporta estrategias agresivas de antiagregación, anticoagulación y angioplastia percutánea con el objetivo de minimizar el área de necrosis y reducir la incidencia de episodios isquémicos posteriores. La evaluación de la eficacia de los tratamientos antiagregantes y de los anticoagulantes para prevenir episodios vasculares en el síndrome coronario agudo fue anterior a la aplicación generalizada de estos tratamientos, por lo que se desconoce el beneficio neto resultante en el contexto clínico actual.

El ictus se presenta como una complicación de entre un 0,75% y un 1,2% de los infartos agudos de miocardio[397-399]. Diversos factores predisponen a sufrir un ictus embólico tras un infarto de miocardio, como la edad, la hipertensión, la fibrilación auricular, el ictus previo o una fracción de eyección reducida[397, 400, 401]. Los infartos de miocardio en cualquier localización pueden ser la causa de formación de trombos. En concreto, los infartos de cara anterior extensos con discinesia se asocian frecuentemente a la formación de trombos intramurales[402]. El desprendimiento de todo o parte de los trombos de cavidades cardiacas izquierdas pueden causar un ictus embólico[397].

Estudios observacionales 2+

Series de casos 3

Tratamiento con antiagregantes

Una RS mostró que en pacientes con un infarto de miocardio reciente (15 ECA, 19.302 pacientes) el tratamiento antiagregante durante el primer mes redujo los episodios vasculares (entre ellos el ictus) en un 30% frente al placebo (2.377 eventos). Para los ictus en particular, la reducción relativa fue del 38% y la absoluta del 3% (118 eventos). El riesgo anual estimado de hemorragia extracraneal debida al tratamiento antiagregante fue de un caso por 1.000 pacientes tratados. En la mayoría de los ensayos el antiagregante fue la aspirina sola o en combinación con dipiridamol. Los antiagregantes mostraron una reducción significativa de los episodios vasculares también en pacientes con angina inestable (56%, 535 eventos) y tras una angioplastia (53%, 132 eventos)[403].

RS de ECA 1++

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y aún no ha sido revisada.

El tratamiento a largo plazo con aspirina (325 mg/d) se mostró tan eficaz como el clopidogrel (75 mg/d) en la reducción de los episodios vasculares (infarto de miocardio, ictus o muerte vascular) tras un infarto de miocardio o tras un ictus en pacientes con antecedentes aterotrombóticos. Sólo en pacientes con antecedentes de enfermedad arterial periférica, el clopidogrel fue superior a la aspirina[404]. ECA 1++

Los resultados a largo plazo del ensayo CURE mostraron que la combinación de aspirina (75-325 mg) y clopidogrel (75 mg) tiene una eficacia superior a la aspirina sola durante los 30 primeros días de un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, según una variable compuesta de muerte vascular, infarto de miocardio no fatal e ictus (RR: 0,79; IC 95%: 0,70 a 0,95). El beneficio es similar entre los 30 días y los 12 meses del episodio agudo. El tratamiento combinado se asoció a un aumento significativo de episodios hemorrágicos mayores durante los primeros 30 días (1,54% para la aspirina y 2,01% para el tratamiento combinado) y hasta los 12 meses (1,18% frente a 1,75% respectivamente)[405]. Si al paciente se le somete a una intervención percutánea con implantación de un *stent* farmacoactivo, éste produce un retraso en la reepitelización, por lo que se aconseja ampliar la duración de la doble antiagregación[406]. ECA 1++

El tratamiento con clopidogrel asociado a aspirina tras un síndrome coronario agudo y elevación del segmento ST redujo la mortalidad y la morbilidad vascular a corto plazo (1 mes) en 2 ECA[407, 408]. En el primer estudio (COMMIT-CCS-2) en 45.852 pacientes, la mitad recibió fibrinolisis, mostró una reducción significativa de una variable combinada de muerte, reinfarto o ictus (10,1% para la aspirina y 9,2% para el tratamiento combinado). El beneficio fue parecido para ambos grupos, los que recibieron fibrinolisis y los que no la recibieron[407]. En el segundo estudio (CLARITY-TIMI) en 3.491 pacientes que recibieron fibrinolisis, el tratamiento combinado fue más eficaz que la aspirina sola para una variable combinada (infarto de miocardio o muerte) previa a una angiografía (entre los 2 y los 8 días) y en pacientes que recibieron una intervención percutánea posterior. No hubo diferencias significativas en el riesgo de sangrado entre los tratamientos[408]. ECA 1+

Tratamiento con anticoagulantes

Una RS (16 ECA, 10.056 pacientes con enfermedad coronaria) mostró una reducción de la mortalidad total (1.541 eventos; OR: RS de ECA 1++

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica. Su vigencia no ha sido revisada.

0,78; IC 95%: 0,69 a 0,87); los reinfartos (1.313 eventos; OR: 0,58; IC 95%: 0,52 a 0,66) y los ictus (OR: 0,52; IC 95%: 0,40 a 0,67) en pacientes tratados con anticoagulantes (INR 2,8 a 4,8) frente a un tratamiento control. El tratamiento también dio lugar a un aumento significativo de los sangrados mayores (4,6% frente a 0,7%) (214 eventos; OR: 6,0; IC 95%: 4,4 a 8,2). El tratamiento anticoagulante menos intensivo (INR de 2 a 3) mostró unos beneficios más modestos; fue significativa la reducción de los nuevos casos de infarto de miocardio. Los sangrados mayores también fueron más frecuentes en el grupo que recibió anticoagulación (3,5% frente a 0%). En comparación con un antiagregante (aspirina), el tratamiento anticoagulante mostró una eficacia parecida para la reducción de la mortalidad, los infartos de miocardio o los ictus, pero se asoció a un riesgo superior de sangrados mayores (3,7% frente a 1%). De forma parecida, los anticoagulantes (INR >2) asociados a la aspirina se mostraron superiores a la aspirina sola en la reducción de la mortalidad, los infartos de miocardio y los ictus (39 eventos; OR: 0,44; IC 95%: 0,23 a 0,83), aunque la combinación se asoció también a un aumento de sangrados mayores (3,3% frente a 1,7%)[409].

En dos ensayos posteriores en pacientes con síndrome coronario agudo, los anticoagulantes (INR 2,8 a 4,2) se mostraron superiores a la aspirina (80-160 mg), en la reducción de ictus, mientras que la combinación de aspirina con un anticoagulante (INR 2 a 2,5) se mostró más eficaz que la aspirina sola, pero causó un incremento en el número de sangrados[410, 411]. ECA 1+

Una RS reciente que incluyó 10 ECA y 5.938 pacientes con síndrome coronario agudo, mostró que el tratamiento anticoagulante asociado a aspirina redujo los infartos de miocardio (efecto absoluto 1,9%, efecto relativo 44%) y los ictus (efecto absoluto 0,4%, efecto relativo 54%) en comparación a la aspirina sola, aunque no se obtuvieron beneficios en términos de mortalidad total. Los sangrados mayores fueron más frecuentes en el tratamiento combinado[412]. RS de ECA 1++

Otros tratamientos

Hay otros tratamientos que conforman el tratamiento del síndrome coronario agudo, como los betabloqueantes, los IECA, los ARA II, los antagonistas de la aldosterona, las estatinas o los fibratos. Todos ellos han mostrado

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

su eficacia en la reducción de diferentes componentes de la morbimortalidad vascular tras un episodio coronario agudo. Sólo las estatinas y los fibratos han demostrado una reducción en la incidencia de los ictus tras un episodio coronario agudo[413]. El efecto del tratamiento hipolipemiante se trata extensamente en el apartado 4.8. de la presente guía. Los demás tratamientos se consideran como parte del tratamiento del síndrome coronario agudo y están, por lo tanto, fuera del alcance de esta guía.

Resumen de la evidencia

1++	El tratamiento antiagregante en comparación con el placebo reduce la incidencia de ictus tras un infarto de miocardio[403].
1+	El tratamiento durante 6 o 12 meses con la combinación de clopidogrel (75 mg/d) y aspirina (75-325 mg/d) se ha mostrado más eficaz que la aspirina sola para reducir los episodios vasculares tras un infarto de miocardio sin elevación del segmento ST[405].
1+	El tratamiento a corto plazo con clopidogrel y aspirina se ha mostrado más eficaz que la aspirina sola para reducir el riesgo de sufrir un episodio vascular tras un infarto de miocardio con elevación del segmento ST[407, 408].
1++	El tratamiento anticoagulante se ha mostrado más eficaz que la aspirina para reducir la incidencia de ictus tras un infarto de miocardio. La combinación de un anticoagulante con la aspirina fue superior a la aspirina sola, aunque se asocia a un riesgo superior de sangrado[409-412].

Recomendaciones

✓	En pacientes que han sufrido un infarto de miocardio es importante controlar los factores de riesgo vascular para reducir el riesgo de presentar nuevos episodios.
A	En pacientes que han sufrido un infarto de miocardio sin elevación del segmento ST, sobre todo si han recibido una intervención percutánea con implantación de un *stent* farmacoactivo, se recomienda la doble antiagregación con aspirina (a la mínima dosis eficaz) y clopidogrel (75 mg/d) durante 12 meses.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

B	En pacientes que han sufrido un infarto de miocardio con elevación del segmento ST, independientemente de si reciben reperfusión aguda con fibrinolisis o una intervención percutánea, se recomienda la doble antiagregación plaquetaria con aspirina (a la mínima dosis eficaz) y clopidogrel (75 mg/d) durante un período mínimo de 4 semanas.
C	En pacientes que han sufrido un infarto de miocardio con elevación del segmento ST es razonable plantear el tratamiento con doble antiagregación durante un período de 1 año.
B	En pacientes que han sufrido un infarto de miocardio con elevación del segmento ST, asociado a una discinesia o un aneurisma ventricular, se debe considerar el tratamiento con anticoagulantes orales.

4.14.3. Miocardiopatía dilatada y otras situaciones con fracción de eyección reducida

Los pacientes con insuficiencia cardiaca presentan un riesgo incrementado de episodios tromboembólicos debido al estasis de sangre en los ventrículos. Este riesgo es relativamente bajo (1% a 3% por año) incluso en pacientes con fracción de eyección muy deprimida y evidencia ecocardiográfica de trombos intracamerales[414, 415]. Estudios de cohortes 2+

Un ECA (297 pacientes) evaluó el tratamiento con aspirina (300 mg/d), warfarina (con un objetivo de INR de 2,5) o no tratamiento, de forma abierta, sin mostrar diferencias en una variable principal combinada de muerte, infarto de miocardio no fatal e ictus no fatal. Tampoco hubo diferencias para la comparación de warfarina y aspirina (52 eventos; HR: 1,21; IC 95%: 0,70 a 2,09). Sólo hubo dos episodios de ictus en el grupo sin tratamiento, dos en el grupo de aspirina y ninguno en el grupo de tratamiento con anticoagulantes. Los episodios hemorrágicos graves fueron más frecuentes en el tratamiento con anticoagulantes (cuatro) en comparación con la aspirina (uno)[416, 417]. ECA 1+

Hay tres análisis retrospectivos *post-hoc* de estudios de cohortes que evaluaron la eficacia del tratamiento antitrombótico en pacientes con insuficiencia cardiaca[401, 414, 418]. En el estudio V-HeFT-I la incidencia de tromboembolismo en pacientes con y sin tratamiento Estudios de cohortes 2+

Han transcurrido más de cinco años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

con antiagregantes (aspirina, dipiridamol o ambos) fue del 0,5% y del 2,7% respectivamente, sin objetivarse diferencias significativas[414]. En el estudio V-HeFT II tampoco se mostraron diferencias para los episodios trombóticos entre los pacientes tratados o no con antiagregantes (1,6% frente a 2,1% respectivamente)[418]. Aunque no se hicieron comparaciones directas entre los diferentes tratamientos antitrombóticos, la incidencia de episodios tromboembólicos para los anticoagulantes en ambos estudios fue del 2,1% y 4,9% por año en los estudios V-HeFT I y II, respectivamente[414].

Estudios observacionales 2+

En un análisis posterior del estudio SAVE para los pacientes con disfunción ventricular debida a un infarto de miocardio previo, el tratamiento antiagregante redujo un 56% el riesgo de ictus (RR: 0,44; IC 95%: 0,29 a 0,65) en comparación a no tratamiento. Para los anticoagulantes la reducción fue del 81% (RR: 0,19; IC 95%: 0,13 a 0,27), frente a no tratamiento[401].

El ECA WATCH, con el objetivo de evaluar el tratamiento óptimo anticoagulante o antiagregante en pacientes con insuficiencia cardiaca, se acabó prematuramente debido a un bajo índice de reclutamiento[419].

Resumen de la evidencia

2+	Los pacientes con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo por debajo del 30% presentan un mayor riesgo de ictus[414, 415].
1+	En pacientes con insuficiencia cardiaca tanto los antiagregantes como los anticoagulantes han demostrado reducir el riesgo de ictus[414, 416-418].
2+	No hay evidencia de la superioridad de los anticoagulantes respecto a los antiagregantes en la prevención primaria de ictus en pacientes con insuficiencia cardiaca[401].

Recomendaciones

B	En pacientes con fracción de eyección por debajo del 30% se debe considerar el inicio de un tratamiento con antiagregantes o anticoagulantes La elección del tratamiento se debe individualizar en función de la presencia de otros factores de riesgo vascular.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su contenido no ha sido revisada.

4.14.4. Prótesis valvulares

Los pacientes que se han sometido a cirugía para la implantación de una válvula cardiaca protésica representan una parte importante del total de los pacientes con enfermedad valvular. La elección del tipo de válvula protésica (principalmente entre mecánica y biológica) debe ser individualizada, atendiendo a las complicaciones de la cirugía y el manejo posterior de estos pacientes. Los factores que hay que valorar incluyen:

- Esperanza de vida.
- Presencia de prótesis mecánicas en otras válvulas cardiacas.
- Contraindicaciones absolutas para la anticoagulación.
- Deterioro estructural de la prótesis.
- Mujeres en edad fértil.
- Calidad de vida.

La mayor parte de las complicaciones derivadas de la implantación de una prótesis valvular cardiaca derivan del riesgo de tromboembolismo y del riesgo hemorrágico relacionado con el tratamiento anticoagulante. Por lo tanto, el tratamiento anticoagulante se debe prescribir a pacientes con una válvula cardiaca protésica de tipo mecánico, mientras que en las de tipo biológico la instauración de tratamiento anticoagulante dependerá de los factores de riesgo de cada paciente.

Tratamiento con anticoagulantes

El escaso número de pacientes incluidos en los estudios, un seguimiento a corto plazo y las limitaciones para su aplicación limitan la generalización de la escasa evidencia disponible. El manejo del tratamiento anticoagulante se basa mayoritariamente en estudios observacionales, series de casos individuales, opinión de expertos y ponderación entre el riesgo de trombosis para cada tipo de válvula y riesgo de hemorragias graves derivado de la intensidad del tratamiento con anticoagulantes.

Todos los pacientes con una válvula cardiaca protésica de tipo mecánico requieren tratamiento de por vida con anticoagulantes orales. Dependiendo del tipo de válvula mecánica y los factores de riesgo derivados del paciente, el Grupo de trabajo para el manejo de las enfermedades valvulares de la Sociedad Europea de Cardiología ha propuesto recientemente los valores medios de INR aceptables en cada caso (Tabla 11)[361].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Tabla 11. Valores medios de INR para válvulas cardiacas protésicas de tipo mecánico

Riesgo de trombogenicidad	Factores de riesgo del paciente	
	Sin factores de riesgo	Con uno o más factores de riesgo
Bajo	2,5	3,0
Medio	3,0	3,5
Alto	3,5	4,0

El riesgo de trombogenicidad derivado de las prótesis se clasifica como bajo, medio o alto, de la siguiente manera:

- Bajo: Carbometrics (en posición aórtica), Medtronic Hall, St Jude Medical (sin Silzone).
- Medio: Björk-Shiley, otros tipos de prótesis de dos discos, nuevos tipos de prótesis hasta que no se disponga de información.
- Alto: Lillehei-Kaster, Omniscience, Starr-Edwards.

Los factores de riesgo derivados del paciente incluyen: reemplazo de válvula mitral, tricúspide o pulmonar, episodio tromboembólico previo, fibrilación auricular, diámetro de la aurícula izquierda >50 mm, ecocontraste espontáneo en aurícula izquierda, EM de cualquier grado, fracción de eyección de ventrículo izquierdo <35% y estado de hipercoagulabilidad.

Adaptado de: Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, *et al*. ESC *Committee for Practice guidelines. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology.* Eur Heart J. 2007;28(2):230-68.

El riesgo de episodios tromboembólicos es especialmente alto durante el primer mes tras la intervención de reemplazo valvular[420]. Aunque no existe consenso sobre el momento de iniciar el tratamiento anticoagulante, habitualmente el tratamiento con heparina no fraccionada y anticoagulantes se inicia dentro de las primeras 24-48 horas de la intervención de reemplazo valvular para suspender la heparina, una vez el objetivo de INR ha alcanzado los valores deseados. Los tres primeros meses tras la intervención de reemplazo valvular de una prótesis biológica también presentan un elevado riesgo de episodios tromboembólicos, por lo que habitualmente se aconseja tratamiento anticoagulante durante este período.

Estudios observacionales 2+

Opiniones de expertos 4

Varios estudios observacionales han evaluado los resultados del tratamiento con anticoagulantes o antiagregantes tras la implantación de una válvula de origen biológico con resultados poco consistentes. El tratamiento con anticoagulantes se mostró beneficioso, principalmente para las prótesis de localización aórtica[421]. Otros estudios no han mostrado diferencias entre los anticoagulantes y los antiagregantes[422-424]. Las prótesis de tipo biológico, pa-

Estudios observacionales 2+

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia ha sido revisada.

sados los tres primeros meses de la intervención, tienen un riesgo bajo de tromboembolismo y el tratamiento con anticoagulantes no ofrece un beneficio adicional[423, 425].

Tratamiento con antiagregantes

El tratamiento con antiagregantes es beneficioso en pacientes con enfermedad vascular[403] y, añadido al tratamiento anticoagulante, en pacientes con prótesis valvulares y enfermedad vascular[426]. El riesgo de episodios hemorrágicos graves es superior para la combinación de anticoagulantes y antiagregantes[403, 426]. Sin embargo, un ECA mostró que el triflusal (600 mg) tuvo una eficacia similar al tratamiento anticoagulante en la prevención de episodios tromboembólicos tras la implantación de una prótesis valvular biológica de localización aórtica[427]. Se desconoce el posible beneficio en pacientes con prótesis valvulares sin enfermedad vascular conocida.

Rs de ECA
1++
ECA
1+

Los pacientes con antecedentes de tromboembolismo previo, fibrilación auricular, estados de hipercoagulabilidad o disfunción del ventrículo izquierdo presentan un especial riesgo de tromboembolismo sistémico[428]. Estos factores deben ser considerados al plantear un tratamiento conjunto con anticoagulantes y antiagregantes.

Estudios de cohortes
2+

En un estudio reciente en pacientes sin factores de riesgo de tromboembolismo, no hubo diferencias entre los pacientes tratados con antiagregantes y aquellos sin tratamiento para nuevos episodios de ictus isquémico u otros episodios embólicos para un seguimiento de un año, tras la implantación de una válvula biológica en posición aórtica[429].

EC no aleatroizado
2+

Resumen de la evidencia

2+/4	Las prótesis de válvulas cardiacas de tipo mecánico presentan un riesgo muy elevado de trombosis[420].
2+/4	Las prótesis valvulares de origen biológico presentan un riesgo inferior de trombosis, aunque durante los 3 primeros meses de la implantación presentan un riesgo moderado de trombosis[423].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Recomendaciones

A	En pacientes portadores de una prótesis valvular mecánica se recomienda el tratamiento con anticoagulantes de forma indefinida con un intervalo de INR que depende del tipo de válvula y de factores del paciente.
B	En pacientes portadores de una prótesis valvular mecánica con alto riesgo de tromboembolismo (fibrilación auricular, estados de hipercoagulabilidad o disfunción del ventrículo izquierdo) se recomienda añadir antiagregantes (aspirina 100 mg/d) al tratamiento con anticoagulantes.
A	Durante los 3 primeros meses tras la implantación de una prótesis de tipo biológico, se recomienda el tratamiento con anticoagulantes con un objetivo de INR de 2 a 3.
B	En pacientes portadores de una válvula biológica y sin factores de riesgo de tromboembolismo se recomienda el tratamiento con antiagregantes (100-300 mg/d de aspirina o 600 mg/d de triflusal).
A	En pacientes portadores de una válvula biológica con factores de riesgo de tromboembolismo (fibrilación auricular, estados de hipercoagulabilidad o disfunción del ventrículo izquierdo) se recomienda el tratamiento con anticoagulantes con un objetivo de INR de 2 a 3 en las de localización aórtica y un INR de 2,5 a 3,5 en las de localización mitral.

4.14.5. Otras valvulopatías

Algunas valvulopatías como la EM o el prolapso de la válvula mitral (PVM) conllevan un aumento del riesgo de ictus embólicos por la frecuente coexistencia de fibrilación auricular. En este apartado se describe brevemente la evidencia que hay referente a la prevención de episodios tromboembólicos e ictus, pero no se consideran los beneficios derivados de tratamientos farmacológicos o intervenciones quirúrgicas en términos de supervivencia o de mejoría de otras patologías frecuentemente asociadas a la enfermedad valvular cardiaca, aunque indirectamente el tratamiento de estas condiciones reduzca el riesgo de presentar un episodio embólico.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación inicial de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Estenosis mitral

La EM es principalmente de naturaleza inflamatoria debido a una afectación reumática, pero también debido a la calcificación del anillo mitral en personas ancianas o de origen congénito.

Los embolismos sistémicos ocurren con relativa frecuencia (entre un 10% y un 20%) en individuos con una EM. El mayor riesgo de embolismo corresponde a aquellos pacientes que han desarrollado una fibrilación auricular[430, 431]. No hay estudios aleatorizados que evalúen la eficacia del tratamiento anticoagulante en la prevención de los episodios embólicos específicamente en pacientes con una EM. Estudios observacionales han mostrado una reducción de la incidencia de los episodios embólicos en pacientes que siguieron un tratamiento anticoagulante frente a los que no fueron tratados con anticoagulantes, aunque se combinaron estrategias de prevención primaria y secundaria en pacientes con embolismos previos[432, 433].

Estudios observacionales
3
Series de casos
2+

Estudios observacionales han señalado que la edad avanzada, una menor área de la válvula mitral o el aumento del tamaño de la aurícula izquierda incrementan el riesgo de fenómenos embólicos[434, 435]. Más recientemente, los resultados del análisis de una cohorte del ensayo SPAF II asoció de una manera más consistente el tamaño de la aurícula izquierda y la disfunción ventricular izquierda con los fenómenos embólicos[436]. Las técnicas de imagen más precisas, sobre todo la ecocardiografía, podrían identificar aquellos pacientes con un riesgo más elevado de tromboembolismo y maximizar el beneficio de un tratamiento antitrombótico[437, 438]. En la práctica clínica habitual, la decisión de iniciar tratamiento con anticoagulantes para prevenir episodios tromboembólicos, entre ellos el ictus, en un paciente con una EM en ritmo sinusal se basa en la valoración global de otros factores relacionados con la conveniencia de iniciar un tratamiento anticoagulante.

Estudios observacionales
2++/2+

Los pacientes con una EM que han desarrollado una fibrilación auricular se consideran de alto riesgo de padecer episodios embólicos. El tratamiento anticoagulante se ha mostrado beneficioso en pacientes con fibrilación auricular de alto riesgo, aunque los ensayos han excluido los pacientes con patología valvular[439].

Estudios de cohortes
2++

Han transcurrido más de 5 años desde la última vez que esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Prolapso de la válvula mitral

El PVM es una cardiopatía frecuente que, dependiendo de los criterios aplicados para su diagnóstico, puede observarse en un 2,5% de la población[440]. El PVM a menudo obedece a un defecto congénito de tipo mesenquimal y por eso los pacientes con síndrome de Marfan y otras conectivopatías pueden presentar esta valvulopatía[441]. Hay formas de PVM de tipo familiar que se transmiten hereditariamente, de evolución paulatina y a menudo benigna[442]. La muerte súbita es un desenlace poco frecuente[443]. Series de casos 3

La presencia de regurgitación mitral (moderada o severa), el aumento de grosor de la válvula mitral (>5 mm) o el tamaño de la aurícula izquierda superior a 50 mm, medidos por ecocardiografía, se asociaron a un aumento de la mortalidad vascular y complicaciones relacionadas con el PVM, como puede ser el ictus[444, 445]. Basándose en estos datos, se ha considerado el tratamiento antiagregante en pacientes que presentan criterios ecocardiográficos de alto riesgo[446]. Estudios observacionales 2+

Los pacientes con PVM desarrollan a menudo una fibrilación auricular. El manejo de estos pacientes no debe diferir de lo expuesto en las recomendaciones para la prevención primaria de los pacientes con fibrilación auricular[444]. Opiniones de expertos 4

Resumen de la evidencia

3	La estenosis mitral de origen reumático es una causa frecuente de embolismo sistémico e ictus[430-438].
2++	Los pacientes con una estenosis mitral y un tamaño de la aurícula izquierda superior a 50 mm; los de mayor edad, con una reducción del área mitral, la presencia de un trombo en la aurícula izquierda, y los que desarrollan una fibrilación auricular, tienen un riesgo más elevado de presentar fenómenos trombóticos[434-436].
3	El prolapso de la válvula mitral es una forma de cardiopatía valvular relativamente común con un espectro clínico muy variable[440-443].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

2+	Los pacientes con un prolapso de la válvula mitral con regurgitación mitral (moderada o severa) o aumento de grosor de la válvula mitral (>5 mm) medidos por ecocardiografía, presentan mayor morbimortalidad vascular[445].

Recomendaciones

✓	Los pacientes con estenosis mitral o prolapso de válvula mitral deben seguir controles cardiológicos periódicos. La ecocardiografía es útil para detectar a los pacientes con alto riesgo de complicaciones.
A	En pacientes con una estenosis mitral con presencia de un trombo en la aurícula izquierda y en los que desarrollan una fibrilación auricular se recomienda el tratamiento anticoagulante con un objetivo de INR de 2 a 3.
C	En pacientes con un prolapso de válvula mitral se recomienda el tratamiento con antiagregantes (100-300 mg/d de aspirina) sólo si presentan criterios ecocardiográficos de alto riesgo.

4.15. Estenosis asintomática de arteria carótida

Preguntas para responder:

- En pacientes con estenosis de la arteria carótida, ¿el tratamiento quirúrgico es eficaz para reducir el riesgo de sufrir un primer episodio de ictus?
- ¿Qué grado de estenosis carotídea se beneficia más con la práctica de estas intervenciones?
- ¿Qué beneficios adicionales ofrece el tratamiento con antiagregantes plaquetarios tras la intervención?
- El cribado para la estenosis de la arteria carótida en la población general adulta, ¿es razonable?

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

La principal patología de los troncos supraórticos es la estenosis u oclusión de tipo aterosclerótico de la arteria carótida. Esta lesión afecta predominantemente al bulbo carotídeo en la bifurcación, de manera que involucra tanto la arteria carótida externa como la arteria carótida interna. A largo plazo, un 16,6% de los pacientes pueden sufrir un ictus ipsilateral[447]. Los síntomas neurológicos son principalmente atribuibles a un mecanismo embólico cerebral (teoría embolígena) con desprendimiento de una porción de la placa de ateroma e interrupción aguda del flujo cerebral focal. Los síntomas también pueden deberse a una disminución del flujo por una oclusión con pobre compensación por la circulación colateral (teoría hemodinámica)[448].

Estudios de cohortes 2+

Se estima que la prevalencia de la estenosis de la arteria carótida se incrementa con la edad y afecta al 0,5% de las personas menores de 50 años y hasta al 10% de las personas mayores de 80 años sin síntomas previos[449]. El riesgo de ictus se sitúa entre el 2% y el 3% anual, y hasta en el 5% anual para las estenosis más severas. Hay factores como la progresión acelerada de la oclusión, los niveles elevados de colesterol LDL y la presencia de enfermedad coronaria que aumentan la probabilidad de sufrir un ictus[450]. A pesar de la elevada incidencia de esta patología en las personas mayores de 80 años, las tasas de diagnóstico y tratamiento son inferiores en comparación a pacientes más jóvenes[451].

Estudios observacionales 2+

Series de casos 3

4.15.1. Endarterectomía carotídea

La eficacia y seguridad de la endarterectomía carotídea (EAC) se ha evaluado en varios estudios que incluyen a pacientes sin ictus isquémico o AIT previos pero con un mayor o menor grado de estenosis detectado por pruebas de imagen. Para la aplicación clínica de los resultados de estos ensayos hay que tener en cuenta los resultados de morbimortalidad del propio equipo quirúrgico y que la realización de la mayoría de estos ensayos fue previa a la aparición y el uso generalizado de tratamientos que han demostrado reducir el riesgo de ictus en pacientes con un riesgo vascular elevado.

Una RS (3 ECA, 5.223 pacientes) mostró un beneficio significativo de la EAC en comparación al tratamiento médico (habitualmente con antiagregantes), en aquellos casos con un grado de estenosis significativo. La reducción del riesgo para la variable combinada de muerte o ictus perioperatorio o cualquier ictus subsiguiente fue del 31% (414 eventos; RR: 0,69; IC 95%: 0,57 a 0,83),

RS de ECA 1++

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta GPC de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

mientras que la reducción de la muerte o ictus perioperatorio o ictus ipsilaterales subsiguientes fue del 29% (252 eventos; RR: 0,71; IC 95%: 0,55 a 0,90). No obstante, el riesgo absoluto atribuible a la EAC durante el primer mes (muerte o ictus) fue del 2,9% y la reducción absoluta durante los tres primeros años fue de aproximadamente el 1% anual. El beneficio fue superior en hombres y pacientes jóvenes en un análisis de subgrupos. Los ensayos de la revisión incluyeron a pacientes asintomáticos con un grado de estenosis superior al 60% según ambos criterios: North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) y European Carotid Surgery Trial (ECST)[452].

Los distintos equipos quirúrgicos pueden tener resultados diferentes dependiendo de su experiencia, y éstos deben ponderarse en el balance riesgo-beneficio, por lo cual se ha sugerido que sólo deberían practicar la intervención aquellos centros de excelencia que puedan acreditar unas cifras de morbimortalidad menor del 3% para maximizar el resultado de ésta[453]. GPC 1++

Seguridad de la endarterectomía

Ciertos aspectos derivados de la técnica o del propio paciente pueden determinar un riesgo perioperatorio diferente.

Una RS de 62 estudios con un diseño y calidad metodológica diversos, evaluó el riesgo perioperatorio en pacientes con y sin síntomas previos. El riesgo perioperatorio en mujeres fue un 31% superior al de los hombres (1.252 eventos; OR: 1,31; IC 95%: 1,17 a 1,47); la diferencia absoluta fue del 1%. El riesgo de muerte a corto plazo tras una EAC fue superior en pacientes mayores de 70 años, pero no hubo diferencias para el riesgo de ictus tras la intervención[454]. Una RS previa (103 estudios con un diseño y calidad metodológica diversos) mostró que los riesgos a corto plazo de la EAC fueron significativamente inferiores en pacientes sin ictus isquémico o AIT previos[455]. RS de estudios observacionales 2+

Tratamiento antiagregante tras la endarterectomía

El tratamiento con antiagregantes en pacientes sometidos a una EAC (con o sin síntomas previos) fue evaluado en una RS (6 ECA, 907 pacientes) que mostró que los antiagregantes reducen el riesgo de ictus (61 eventos; OR: 0,58; IC 95%: 0,34 a 0,98) en comparación con el placebo o el no tratamiento[456]. La dirección de estos resulta- RS de ECA 1++

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

dos es parecida a la señalada en el estudio *Antithrombotic Trialists' Collaboration,* que analizó conjuntamente ensayos realizados en otros pacientes considerados de riesgo vascular elevado[403].

4.15.2. Tratamientos endovasculares

Los tratamientos endovasculares con implantación de un *stent* carotídeo (CAS o *carotid artery stent*) son una tecnología aún en desarrollo que se practica bajo anestesia local. La constante evolución de materiales o métodos de oclusión distal dificulta la valoración de su eficacia a largo plazo[457, 458].

Una RS reciente (7 ECA, 2.979 pacientes) evaluó la eficacia y seguridad de los tratamientos endovasculares y la EAC en pacientes con estenosis carotídea con o sin síntomas previos[459]. Los resultados a 30 días fueron significativamente favorables a la EAC y los tratamientos endovasculares mostraron un aumento de una variable combinada de muerte o cualquier ictus (OR: 1,39; IC 95%: 1,05 a 1,84), de ictus isquémico ipsilateral (OR: 1,48; IC 95%: 1,05 a 2,07) o cualquier tipo de ictus (OR: 1,50; IC 95%: 1,05 a 2,16). El riesgo de muerte o ictus a los 6 meses fue también favorable a la EAC, aunque no al año. La EAC se asoció también a un riesgo inferior de fracaso quirúrgico. La revisión incluye el ensayo EVA 3S que se interrumpió prematuramente por razones de seguridad al mostrar una alta tasa de ictus o muertes tras el tratamiento endovascular[460]. De forma similar, los resultados a largo plazo (3 años de seguimiento) del estudio SAPPHIRE no mostraron diferencias en el riesgo de muerte en el caso de la EAC o el procedimiento endovascular con sistema de protección distal. El estudio incluyó pacientes considerados de alto riesgo quirúrgico, con y sin síntomas previos[461].

RS de ECA
1+

4.15.3. Cribado de la estenosis carotídea

Una RS reciente llevada a cabo por la USPTF (US Preventive Services Task Force) mostró que la sensibilidad y la especificidad de la ecografía Doppler de troncos supraórticos es del 94% y del 92%, respectivamente. El cribado por ecografía en la población general, sin la confirmación de los resultados ecográficos por angiografía, podría dar lugar a intervenciones en personas sin indicación de cirugía o sin una estenosis severa. La confirmación por angiografía no está libre de riesgos y puede ser la causa de ictus isquémicos. No hay suficiente evidencia para sugerir la estratificación de la población en categoría de riesgo[462].

RS de ECA
1++

Han transcurrido más de 3 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Resumen de la evidencia

1++	En pacientes sin antecedentes de ictus isquémico o ataque isquémico transitorio y con un grado significativo de estenosis de la arteria carótida, la endarterectomía carotídea se ha mostrado beneficiosa. Los estudios se han realizado en centros seleccionados con una baja tasa de morbimortalidad perioperatoria[452].
1++/2+	El beneficio de la endarterectomía carotídea se ha mostrado superior en hombres y en pacientes jóvenes[452].
1++	El tratamiento con antiagregantes tras una endarterectomía carotídea muestra una reducción del riesgo de ictus[456].
1+	En la mayoría de los pacientes, la endarterectomía carotídea ha mostrado resultados superiores a las intervenciones endovasculares[459-461].
1++	Los programas de cribado poblacional para la detección de estenosis asintomáticas de la arteria carótida no se han mostrado beneficiosos[462].

Recomendación

B	Se recomienda el tratamiento quirúrgico (endarterectomía carotídea) en pacientes asintomáticos con estenosis significativa (>70%) de la arteria carótida siempre y cuando el equipo quirúrgico acredite una morbimortalidad perioperatoria inferior al 3%. La decisión debe tomarse juntamente con el paciente, tras haberle informado de los riesgos y beneficios de la intervención y haber valorado factores como la edad o las comorbilidades.
C	No se recomienda el tratamiento quirúrgico (endarterectomía carotídea) en pacientes asintomáticos con estenosis leves de la arteria carótida.
A	En todos los pacientes con una estenosis de la arteria carótida se recomienda el tratamiento con antiagregantes.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

B	La práctica de técnicas endovasculares con implantación de *stent* deben individualizarse en pacientes con alto riesgo quirúrgico, cuando existan dificultades técnicas para la práctica de una endarterectomía carotídea o en el contexto de un ensayo clínico.
A	En población general no se recomienda llevar a cabo programas de cribado de la estenosis carotídea.

4.16. Tratamiento antiagregante en la prevención primaria del ictus

Preguntas para responder:

- ¿El tratamiento con antiagregantes plaquetarios reduce el riesgo de sufrir un episodio vascular o de ictus en personas con diferentes niveles de riesgo vascular?
- ¿Qué dosis se han mostrado eficaces para la prevención de episodios vasculares o de ictus?
- En pacientes con diabetes, ¿el tratamiento antiagregante plaquetario es beneficioso para reducir el riesgo de ictus?

Se han realizado seis grandes ensayos que han evaluado la eficacia de la aspirina para la prevención primaria de enfermedad vascular.

RS de ECA
ECA
1+

Una RS (6 ECA, 92.873 personas sin enfermedad vascular previa) mostró que la aspirina (75-500 mg/d), comparada con el placebo, reduce el riesgo de enfermedad coronaria (infarto de miocardio fatal y no fatal, muerte coronaria) en un 33% (OR: 0,77; IC 95%: 0,70 a 0,86) y del infarto de miocardio no fatal en un 25% (OR: 0,75; IC 95%: 0,67 a 0,85). La aspirina no redujo el riesgo de ictus o la mortalidad total[463]. Otras RS previas mostraron resultados muy similares. Posteriormente el estudio WHI mostró una reducción significativa de los ictus, sobre todo isquémicos, en mujeres sin antecedentes vasculares[464-466].

Una RS (5 ECA, 53.035 pacientes) mostró que la aspirina (75-500 mg/d) incrementa el riesgo de sangrado gastrointestinal grave y de ictus hemorrá-

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

gicos en comparación con el placebo, aunque el número de eventos en ambos casos fue escaso. En concreto, por cada 1.000 personas con un riesgo coronario moderado (5% a los 5 años), el tratamiento con aspirina evitaría entre 6 y 20 episodios, pero podría causar hasta 2 ictus hemorrágicos y entre 2 y 4 sangrados gastrointestinales graves. En el caso de las personas con un riesgo coronario bajo (1% a los 5 años) se evitarían entre 1 y 4 episodios, causando un exceso de episodios hemorrágicos similar[465]. Otra RS sugiere que para un riesgo coronario superior al 15% a los 10 años, los beneficios del tratamiento con aspirina superarían a los riesgos[467].

RS de ECA
1+

Un estudio de casos y controles evaluó el riesgo de sangrados digestivos para diferentes antiagregantes. La aspirina y la ticlopidina mostraron una asociación significativa (OR: 4,0; IC 95%: 3,2 a 4,9 y OR: 3,1; IC 95%: 1,8 a 5,1, respectivamente), mientras que el clopidogrel, el dipiridamol o el triflusal no[468].

Estudios de casos y controles
2++

4.16.1. Dosis y antiagregantes de protección entérica

Una RS reciente concluye que no existen datos para recomendar el tratamiento con aspirina a largo plazo a dosis más altas de 75-81 mg/d para la prevención de las enfermedades vasculares. Dosis más altas como las habitualmente prescritas no previenen de manera más efectiva los episodios vasculares; en cambio, están asociadas a un mayor riesgo de sangrados gastrointestinales[469].

RS de ECA
1++

Los antiagregantes con recubrimiento entérico no han demostrado que reduzcan las complicaciones hemorrágicas graves y suponen un mayor coste de tratamiento[470-472].

RS de ECA
1++
Estudios observacionales
2++

4.16.2. Diferencias de género

En una RS (6 ECA, 51.342 mujeres y 44.114 hombres), la aspirina a dosis de 50-500 mg/d se asoció a una reducción significativa del riesgo de episodios vasculares tanto en hombres (OR: 0,86; IC 95%: 0,78 a 0,94) como en mujeres (OR: 0,88; IC 95%: 0,79 a 0,99) en comparación con un tratamiento control o placebo. En concreto, para los ictus se observó una disminución del 17% en las mujeres (OR: 0,83; IC 95%: 0,70 a 0,97), sin que se mostrara este beneficio en hombres. Por el contrario el riesgo de infarto de miocardio se redujo en los hombres (OR: 0,68; IC 95%: 0,54 a 0,86) pero no en

RS de ECA
1++

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

las mujeres. No hubo diferencias por sexo para los efectos adversos[473]. Estos resultados sugieren que la antiagregación con aspirina podría tener un efecto diferencial en los dos sexos (Tabla 12).

4.16.3. Pacientes diabéticos

Tabla 12. Reducción del riesgo vascular de la aspirina frente al placebo diferenciado por sexo (prevención primaria)[473]

	Mujeres		Hombres	
Episodios vasculares	Riesgo absoluto	Razón de riesgos*	Riesgo absoluto	Razón de riesgos
Totales*	- 0,3%	0,88 (0,79-0,99)	- 0,35%	0,86 (0,78-0,94)
Infarto de miocardio	NE	NS	- 0,85%	0,68 (0,54-0,86)
Ictus isquémico	- 0,23%	0,83 (0,70-0,97)	NE	NS
Ictus hemorrágico	NE	NS	+ 0,12%	1,69 (1,04-2,73)
Sangrado grave	+ 0,25%	1,68 (1,13-2,52)	+ 0,32%	1,71 (1,35-2,20)
Mortalidad por todas las causas	NE	NS	NE	NS
Mortalidad vascular	NE	NS	NE	NS

NS: no significativo; NE: no estimable

Mortalidad vascular, infarto de miocardio no fatal e ictus no fatal
*Razón de riesgos (IC 95%)

Adaptado de: Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown DL. *Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials*. JAMA 2006;295(3):306-13.

La eficacia de la antiagregación para la prevención primaria de episodios vasculares en la población diabética es una cuestión controvertida. Hay pocos estudios específicos con pacientes diabéticos y la mayoría de los datos son de estudios realizados en prevención primaria, que incluyen algunos pacientes diabéticos.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

El ensayo PPP (Primary Prevention Project), que incluyó a 1.031 pacientes con diabetes tipo 2, evaluó la eficacia de la aspirina (100 mg/d) y la vitamina E (300 mg/d) frente al placebo. El ensayo finalizó prematuramente al mostrar una mayor eficacia de la combinación de aspirina y vitamina E en pacientes con factores de riesgo vascular. El análisis de subgrupo para los pacientes diabéticos no mostró diferencias significativas en los episodios vasculares[474]. El único estudio específico que evaluó la eficacia de la aspirina en pacientes con diabetes es el estudio ETDRS, que incluyó a 3.711 pacientes, la mitad de ellos con antecedentes vasculares. En estos pacientes el tratamiento con aspirina durante 7 años no redujo la incidencia de infarto de miocardio, ictus o muerte vascular[475]. ECA 1+

Resumen de la evidencia

1++	En prevención primaria de enfermedad vascular, la aspirina reduce el riesgo de enfermedad coronaria, aunque no reduce el riesgo de ictus o la mortalidad total[463-467].
1++	La aspirina a dosis de 75-81 mg/d es suficiente para la prevención vascular, mientras que dosis más altas se ven asociadas a un efecto protector similar con un mayor riesgo de sangrado gastrointestinal[469].
1++	La aspirina podría tener un efecto diferencial en las mujeres y los hombres. Este efecto, una reducción de los infartos de miocardio en los hombres y del ictus en las mujeres, todavía es incierto[473].

Recomendaciones

A	En la población general no se recomienda la prevención primaria de los episodios vasculares con antiagregantes.
B	En determinados pacientes, como aquellos con un riesgo vascular elevado, se debe considerar el tratamiento con aspirina en la mínima dosis eficaz (100 mg/d) una vez ponderados los potenciales beneficios y riesgos.
✓	En pacientes con hipersensibilidad o intolerancia a los efectos adversos de la aspirina, son alternativas a considerar el clopidogrel, el dipiridamol o el triflusal.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

4.17. Tratamiento antitrombótico en mujeres embarazadas

Pregunta para responder:

- En pacientes embarazadas que requieren tratamiento antitrombótico (antiagregante/anticoagulante), ¿qué opciones terapéuticas hay?

El manejo terapéutico del tratamiento antitrombótico durante el período de embarazo supera el alcance de esta GPC; hay publicaciones actuales que han abordado situaciones clínicas específicas durante el embarazo como la profilaxis de trombosis venosa profunda, ciertas trombofilias o las mujeres portadoras de válvulas cardiacas mecánicas[476]. Hay que destacar que algunas de las recomendaciones que ofrecen incluyen situaciones para las que el uso de anticoagulantes o antiagregantes no está aprobado en nuestro país.

El tratamiento con antitrombóticos durante el embarazo es complejo. Una de las situaciones clínicas es la prevención de fenómenos embólicos en las pacientes portadoras de válvulas cardiacas protésicas de tipo mecánico. Debido a que no se dispone de datos de ensayos clínicos, las recomendaciones para el uso de antitrombóticos durante el embarazo se basan en resultados indirectos de estudios que excluyeron a esta población o en series de casos.

Las opciones terapéuticas existentes incluyen la heparina no fraccionada y las heparinas de bajo peso molecular. Ninguna de ellas cruza la barrera placentaria y no se les atribuye el potencial de causar teratogenia o sangrado fetal, aunque existe el riesgo de causar problemas hemorrágicos en la unión útero-placentaria. Debido a su elevado peso molecular, la heparina no fraccionada no se excreta con la leche materna. Por el contrario, para las heparinas de bajo peso molecular hay poca información acerca de la posible eliminación con la leche materna. En nuestro país la heparina no fraccionada tiene la indicación de uso para la profilaxis en mujeres embarazadas con válvulas cardiacas. No obstante, presenta otros riesgos como la hemorragia materna o el desarrollo de osteoporosis.

Los anticoagulantes derivados cumarínicos atraviesan la barrera placentaria, por lo que causan sangrado fetal, que es especialmente relevante durante el parto, y presentan cierto potencial teratogénico. Se trata, por tanto, de un problema médico-legal, dado que los anticoagulantes cumarínicos están contraindicados durante el embarazo. Según la clasificación americana de la Food and Drug Administration (FDA) para el uso de los medicamentos durante el embarazo, los derivados cumarínicos reciben la categoría X, lo

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

cual indica que estudios en animales o humanos muestran anormalidades fetales, o que las comunicaciones de reacciones adversas indican evidencia de riesgo fetal.

El uso de antiagregantes, como la aspirina, durante el embarazo comporta el riesgo de causar abortos y malformaciones congénitas. Puede considerarse durante el primer y segundo mes de gestación y a la mínima dosis eficaz, pero a partir del tercer trimestre del embarazo su administración está contraindicada.

Resumen de la evidencia

–	El tratamiento con antitrombóticos durante el embarazo es una situación clínica compleja para la que existe un número muy limitado de alternativas terapéuticas.
–	En mujeres embarazadas con válvulas cardiacas las heparinas no fraccionadas se han mostrado seguras para el feto y tienen la indicación de la profilaxis de episodios trombóticos.
–	Los derivados cumarínicos tienen un cierto potencial teratogénico.

Recomendaciones

✓	En las mujeres embarazadas para las que hay una indicación de anticoagulación con el objetivo de reducir el riesgo de fenómenos trombóticos, entre ellos el ictus, se debe considerar el uso de heparina no fraccionada o heparinas de bajo peso molecular durante todo el embarazo.
✓	En las mujeres embarazadas que son portadoras de una o más válvulas cardiacas de tipo mecánico, con un alto riesgo de fenómenos embólicos, se debe considerar añadir aspirina (en la mínima dosis posible) durante los 2 primeros trimestres de la gestación.
✓	El tratamiento con antitrombóticos durante el embarazo es una situación clínica compleja que debe ser supervisada por un equipo especializado multidisciplinar.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

4.18. Riesgo de sangrado con el tratamiento anticoagulante

Pregunta para responder:

- ¿Cuál es el riesgo de sangrado en pacientes que reciben tratamiento con anticoagulantes?

La principal complicación del tratamiento anticoagulante es el riesgo de sangrado. Un análisis conjunto de los resultados de 5 ECA mostró que el riesgo de hemorragia grave en pacientes que recibieron anticoagulantes fue del 1,3% por año, frente al 1% por año para el control. Para el riesgo de HIC, el riesgo fue del 0,3% y del 0,1% por año para el tratamiento anticoagulante y control, respectivamente[477]. No obstante, en la práctica clínica habitual, el riesgo de sangrado podría ser superior al establecido por los ensayos clínicos, sobre todo en pacientes de edad más avanzada[369].

RS de ECA
1+
Estudios observacionales
2++

La valoración del riesgo de sangrado en un paciente es una parte esencial de la ponderación entre los beneficios y los riesgos en el momento de indicar un tratamiento anticoagulante. Con el objetivo de llevar a cabo una valoración más sistemática hay varios modelos que han sido validados y han mostrado ser de utilidad.

Un modelo para el cálculo del riesgo de sangrado (Outpatient Bleeding Risk Index) identificó cuatro factores que se asocian a un incremento del riesgo de presentar un evento hemorrágico grave: la edad superior a 65 años, antecedentes de un sangrado digestivo previo, un ictus previo y una o más de las siguientes situaciones: infarto de miocardio reciente, hematocrito inferior a 30%, creatinina superior a 1,5 mg/dl o diabetes mellitus. Según un estudio de cohortes para la validación de este índice, el riesgo de sangrado a los 48 meses fue del 53% en pacientes de alto riesgo (tres o cuatro factores), del 12% en pacientes con uno o dos factores de riesgo y del 3% en pacientes sin factores de riesgo[478]. Otros estudios han validado este índice[479-481].

Estudios observacionales
2+

Otro modelo incluyó la edad, el sexo y la presencia de patología maligna para estimar el riesgo de sangrado, aunque el estudio incluyó a pacientes que recibieron tratamiento anticoagulante por

Estudios observacionales
2+

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

un tromboembolismo venoso y el riesgo se estimó a los 3 meses de tratamiento[482]. Una cohorte de pacientes con fibrilación auricular dio origen a un modelo que incluyó ocho variables: edad igual o superior a 70 años, sexo, episodio de sangrado previo, episodio de sangrado durante la hospitalización, abuso de alcohol o drogas, diabetes, anemia y tratamiento con antiagregantes[483].

La propuesta más reciente (HEMORR2HAGES index) en pacientes con fibrilación auricular incluye la mayor parte de los factores de las propuestas previas y propone asignar una puntuación dependiendo de la presencia o ausencia de estos factores (Tablas 13 y 14). Así el riesgo de sufrir un episodio hemorrágico grave (que requiera hospitalización) se estima en un 1,9 por 100 pacientes/año en pacientes sin ningún factor de riesgo y de hasta 12,3 episodios por 100 pacientes/año si un paciente tiene una puntuación igual o superior a 5[484].

Estudios observacionales 2+

Estas propuestas no deben sustituir el juicio clínico y deben valorarse conjuntamente con el estado funcional y cognitivo, la valoración de la adherencia al tratamiento, los valores y preferencias y el entorno familiar y personal del paciente. El objetivo de estos modelos es facilitar la toma de decisiones, ayudando a ponderar los beneficios y los riesgos del tratamiento con anticoagulantes, así como en el momento de pautar la intensidad o la duración del tratamiento y la frecuencia de los controles de intensidad de anticoagulación.

Tabla 13. Puntuación del índice HEMORR2HAGES[484]

Episodio de sangrado previo	2
Enfermedad hepática o renal	1
Abuso de alcohol	1
Patología maligna	1
Edad >75 años	1
Recuento de plaquetas bajo o alteración en la función plaquetaria	1
Hipertensión (no controlada)	1
Anemia	1
Factores genéticos	1
Riesgo importante de caída	1
Ictus	1

Adaptado de: Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, *et al*. *Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF)*. Am Heart J 2006;151:713-9.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Tabla 14. Riesgo de hemorragias graves según puntuación del índice HEMORR2HAGES[484]

0 puntos	1 punto	2 puntos	3 puntos	4 puntos	5 puntos
1,9*	2,5	5,3	8,4	10,4	12,3

***Riesgo por 100 pacientes y año.**

Adaptado de: Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, *et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF*). Am Heart J 2006;151:713-9.

Resumen de la evidencia

1+/2++	El riesgo de sangrado es la principal complicación del tratamiento con anticoagulantes y es una causa muy frecuente de interrupción del tratamiento[369, 477].
2+	Hay varios modelos que valoran el riesgo de sufrir un episodio hemorrágico en pacientes que reciben tratamiento anticoagulante[478-484].

Recomendaciones

B	En pacientes que tengan indicación para un tratamiento con anticoagulantes se recomienda valorar el riesgo hemorrágico con alguno de los índices existentes.
✓	La ponderación del beneficio-riesgo antes de iniciar un tratamiento con anticoagulantes debe incluir, además, la valoración de la adherencia al tratamiento, los valores y preferencias y el entorno familiar y personal del paciente.

4.19. Hemorragia subaracnoidea

Preguntas para responder:

- En pacientes con un aneurisma intracerebral íntegro, ¿cuál es el riesgo de rotura espontánea?
- En pacientes con un aneurisma intracerebral íntegro, ¿la intervención sobre la malformación (con cirugía o por vía endovascular) reduce el riesgo de presentar una hemorragia subaracnoidea?

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

La HSA representa un porcentaje relativamente pequeño de todos los ictus (entre un 1% y un 7%). No obstante, su impacto en la morbimortalidad global es muy elevado, ya que afecta a personas relativamente jóvenes; su pronóstico es muy pobre[238]. La incidencia de la HSA no traumática es variable y se sitúa alrededor de los 6-25 casos por 100.000 habitantes. Las tasas más elevadas corresponden a estudios realizados en Finlandia y Japón[485-488]. Una RS (3.936 pacientes) estudió la relación de diversos factores y el riesgo de HSA. Las cifras elevadas de presión arterial (RR: 2,5; IC 95%: 2,0 a 3,1), el consumo de alcohol (>150 mg/d) (RR: 2,1; IC 95%: 1,5 a 2,8) y el tabaquismo (RR: 2,2; IC 95%: 1,3 a 3,6) se asociaron de manera consistente a un riesgo significativamente superior de presentar una HSA[69].

RS de estudios observacionales

Estudios observacionales

2+

La principal causa de HSA es la rotura de un aneurisma intracraneal (80%), mientras que el 20% restante corresponde a malformaciones arteriovenosas, tumores, discrasias sanguíneas, infecciones del sistema nervioso central, uso de fármacos o causa desconocida[489]. Aunque se ha sugerido que pudiera tener un componente genético, la mayor parte de las HSA pueden ser atribuidas a factores de riesgo relacionados con los estilos de vida. La prevalencia de la patología aneurismática se estima entre el 1% y el 6% de la población, con un riesgo medio anual de rotura del 0,7%. Entre un 10% y un 30% de los casos son múltiples[490].

Los aneurismas intracraneales son el resultado de una degeneración de la pared vascular arterial y la interacción con factores hemodinámicos como la HTA, que puede dar lugar al crecimiento y la rotura del aneurisma[491, 492]. Ante la localización de un aneurisma intracraneal, las estrategias terapéuticas deben orientarse a evitar el sangrado por la rotura aneurismática. El control de los factores de riesgo asociados a ictus hemorrágico y el abordaje quirúrgico del saco aneurismático son las opciones actualmente disponibles.

4.19.1. ¿Operar o esperar?

Una RS que incluyó a 4.705 pacientes con aneurismas íntegros mostró que determinadas características de los pacientes, como que sean mayores de 60 años o el sexo femenino, se asociaron a un mayor riesgo de rotura del aneurisma (RR: 2,0; IC 95%: 1,1 a 3,7 y RR: 1,6; IC 95%: 1,1 a 2,4, respectivamente)[493]. Las características del aneurisma y su localización posterior o un tamaño superior a 5 mm se asociaron a un riesgo significativamente superior de rotura (RR: 2,5; IC 95%: 1,6 a 4,1 y RR: 2,3; IC 95%: 1,0 a 5,2, respectivamente).

RS de estudios observacionales

2+

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia ha sido revisada.

No hay ensayos que comparen algún tipo de intervención sobre el saco aneurismático frente a la actitud expectante y es poco probable que este tipo de estudios se diseñe en un futuro. Por eso la evidencia de que se dispone se basa en los datos derivados de los pocos estudios observacionales que describen la historia natural de esta patología. Otros factores que hay que tener en consideración en el momento de decidir entre una u otra opción son, por ejemplo, la presencia de sintomatología neurológica en ausencia de hemorragia, generalmente por compresión o efecto masa, la edad del paciente que condiciona el pronóstico tras la intervención o los valores y preferencias de los pacientes que al ser diagnosticados pueden sufrir un deterioro de su calidad de vida.

El estudio de cohortes ISUIA (*Internacional Study of Unruptured Intracraneal Aneurysms*) ha sido el más relevante hasta el momento. El estudio describió la historia natural de los aneurismas intracraneales íntegros y el riesgo relacionado con la intervención quirúrgica o endovascular en una cohorte de 4.060 pacientes[494]. La evolución natural, sin intervención, en personas con un aneurisma íntegro indica que el riesgo de rotura a los 5 años de un aneurisma en circulación anterior es del 0% (para los de tamaño <7 mm), del 2,6% (7 a 12 mm), del 14,5% (13 a 24 mm) y del 40% (>25 mm). El riesgo difiere para los aneurismas de localización posterior y a los 5 años es del 2,5% (para los de tamaño <7 mm), del 14,5% (7 a 12 mm), del 18,4% (13 a 24 mm) y del 50% (>25 mm).

Estudios de cohortes
2++

Cirugía frente a procedimientos endovasculares

Los riesgos para los pacientes sometidos a cirugía o tratamiento endovascular también fueron elevados. El 6% de los pacientes sometidos a cirugía sufrió la rotura del aneurisma, el 4% sufrió una hemorragia cerebral y el 11% un ictus durante la intervención. Las complicaciones durante el tratamiento endovascular fueron la hemorragia cerebral (2%) y el ictus (5%) durante la intervención. Para los pacientes con un aneurisma íntegro que fueron sometidos a cirugía, los principales factores de riesgo para una mala evolución clínica tras la cirugía fueron la edad superior a 50 años (RR: 2,4; IC 95%: 1,7 a 3,3), un diámetro superior a 12 mm (RR: 2,6; IC 95%: 1,8 a 3,8), la localización posterior (RR: 1,6; IC 95%: 1,1 a 2,4), y haber padecido un ictus isquémico previo (RR: 1,9; IC 95%: 1,1 a 3,02).

Estudios de cohortes
2++

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

En pacientes sometidos a tratamiento endovascular, el diámetro del aneurisma superior a 12 mm (RR: 2,4; IC 95%: 1,0 a 5,9) y la localización posterior (RR: 2,25; IC 95%: 1,1 a 4,4) fueron los factores asociados a una mala evolución clínica tras la intervención[494].

Las complicaciones tras el procedimiento endovascular o tras la cirugía provienen de series de casos o de cohortes retrospectivas. Una cohorte reciente de individuos tratados por un aneurisma intracerebral íntegro (2.535 pacientes) mostró una tasa menor de complicaciones relacionadas con el procedimiento endovascular (6,6%) comparado con la intervención quirúrgica (13,2%), así como una menor mortalidad (0,9% frente a 2,5%, respectivamente)[495].

Estudios de cohortes 2+

Resumen de la evidencia

2++	Las cifras elevadas de presión arterial, el consumo de alcohol y el hábito tabáquico se han relacionado con un riesgo superior de presentar una hemorragia subaracnoidea[69].
2++	La principal causa de hemorragia subaracnoidea es la rotura de un aneurisma intracraneal. El riesgo de rotura aumenta con el tamaño del aneurisma[493].
2++/2+	El procedimiento endovascular presenta una menor tasa de complicaciones que la intervención quirúrgica[494, 495].
2++	Los factores que se asocian a un peor pronóstico tras la intervención son la edad, el sexo femenino, la intervención sobre un aneurisma de gran tamaño y la localización posterior[494].

Recomendaciones

✓	A todo paciente con un aneurisma intracerebral íntegro se le debe proporcionar un consejo adecuado para promover estilos de vida más saludables, como el cese del hábito tabáquico, del consumo de alcohol y de cualquier sustancia con actividad simpaticomimética.
A	Los pacientes con un aneurisma intracerebral íntegro deben mantener las cifras de presión arterial dentro del rango de la normalidad.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

B	En los aneurismas de tamaño igual o superior a 7 mm se debe considerar la intervención sobre el saco aneurismático (por cirugía o procedimiento endovascular) y valorar individualmente los riesgos de cada intervención, la edad del paciente, el efecto masa y la localización del aneurisma.
B	Se recomienda la actitud expectante en personas mayores de 65 años, sin síntomas y con aneurismas de la circulación anterior de diámetro inferior a 7 mm.
✓	En el caso de adoptar una conducta conservadora, se deben seguir de cerca los cambios de tamaño o presentación del aneurisma.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

5. Prevención secundaria del ictus

El objetivo de este apartado de la guía, que cubre los aspectos de prevención secundaria, es ofrecer un conjunto de recomendaciones para el manejo y control de los factores de riesgo o condiciones subyacentes en pacientes que ya han padecido un ictus.

5.1. Riesgo de un nuevo episodio de ictus isquémico o ataque isquémico transitorio

Pregunta para responder:

- ¿Cuál es el riesgo de sufrir un ictus en personas que ya han sufrido un episodio de ictus isquémico o ataque isquémico transitorio?

Una de las principales preocupaciones ante un paciente que ha padecido un ictus o AIT es la posibilidad de que vuelva a sufrir un nuevo episodio vascular cerebral. Diferentes estudios han mostrado que este aumento del riesgo incluye igualmente la enfermedad coronaria o la muerte de causa vascular[496, 497].

RS de estudios observacionales 2++

En pacientes que han sufrido un ictus, entre un 20% y un 30% mueren durante los primeros meses tras el episodio. Entre los que superan el primer episodio, más de una tercera parte tienen algún tipo de dependencia al primer año[498, 499]. Aunque la mayoría de las muertes tempranas están directamente relacionadas con el episodio en sí mismo, la mortalidad del primer año se ha relacionado también con otros episodios vasculares y con complicaciones relativas al déficit de movilización como infecciones o traumatismos[500, 501].

Estudios observacionales 1+

ECA 2+

Tras un ictus isquémico, el riesgo de recurrencia durante el primer año es de aproximadamente un 10% y, posteriormente, de un 5% anual. Asimismo, el riesgo de presentar una enfermedad coronaria se estima en un 6% durante el primer año y, posteriormente, en un 4,6% anual tras un primer episodio de ictus[497]. Así, el riesgo de recurrencias vasculares durante el primer año después de un ictus isquémico o AIT suele ser de tipo cerebrovascular. El riesgo

RS de estudios observacionales 2+

Estudios observacionales 2++

de sufrir un ictus isquémico es especialmente elevado tras un AIT. Una RS mostró que el 3,5% de los pacientes sufrió un ictus durante los 2 primeros días de un AIT, el 8% durante el primer mes y hasta el 9,2% durante los primeros 90 días. Estos porcentajes podrían reducirse si tras un AIT se realizara una evaluación activa de los episodios[496, 502, 503].

5.1.1. Modelos para calcular el riesgo

Ante estas cifras alarmantes, se han propuesto escalas basadas en características clínicas para estratificar el riesgo de recurrencia de ictus en individuos que han sufrido un AIT previo. Las más destacadas son: la escala de California[504], la ABCD[505] y la escala ABCD$_2$[506]. Estas escalas han sido validadas en numerosos estudios[506-510]; no obstante, los estudios de validación en la población española han sido negativos[511, 512].

Estudios observacionales

2++

Con estas tablas se establece que el riesgo de presentar un ictus isquémico tras un AIT, según los resultados de la escala ABCD$_2$, es del 18% tras los primeros 90 días de haber sufrido un AIT (Tabla 15).

Tabla 15. Riesgo de ictus a los 2, 7 y 90 días tras un AIT (tabla de riesgo ABCD$_2$)* [506]

Puntuación de riesgo	2 días	7 días	90 días
Riesgo bajo (0-3)	1%	1,2%	3,1%
Riesgo moderado (4-5)	4,1%	5,9%	9,8%
Riesgo alto (6-7)	8,1%	12%	18%

* Las tablas ABCD2 presentan un rango de puntuación total de 0 a 7 para los siguientes componentes o predictores de riesgo independientes:
Edad: >60 años (1 punto) (age)
Presión arterial: (PAS >140 mmHg o PAD >90 mmHg) (1 punto) *(blood pressure)*
Características clínicas: [debilidad focal (2 puntos) o alteraciones en el habla sin debilidad focal (1 punto)] *(clinical features)*
Duración de los síntomas: ≥60 minutos (2 puntos); <60 minutos (1 punto) *(duration of symptoms)*
Diabetes: (1 punto) (diabetes mellitus)

Adaptado de: Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, Giles MF, Elkins JS, Bernstein AL, *et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack.* Lancet. 2007;369:283-92.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

A pesar de eso, el porcentaje de pacientes que tras un ictus recibe algún tipo de tratamiento como prevención secundaria no es óptimo. Diversos estudios reflejan la infrautilización de los tratamientos antitrombóticos a pesar de la abrumadora evidencia a favor de estos tratamientos. Transcurridos 9 meses de un episodio de ictus, aproximadamente sólo la mitad de los pacientes recibe aspirina u otro antiagregante. De forma parecida, datos de nuestro entorno señalan que tan sólo el 50,6% de los pacientes con fibrilación auricular recibe tratamiento anticoagulante[513]. Estos estudios ponen de relieve las reservas que se tienen hacia los anticoagulantes, sobre todo en la población de edad más avanzada. Aunque también es cierto que los ensayos incluyen a una población seleccionada, estudios recientes han mostrado un beneficio del tratamiento anticoagulante en pacientes de edad avanzada[497, 514-516].

Estudios observacionales 2+

Series de casos 3

Del mismo modo, hasta un 20% de los pacientes hipertensos que han sufrido un ictus no recibe ningún tratamiento antihipertensivo. Además, tan sólo un 40% de los pacientes que reciben un tratamiento antihipertensivo consigue mantener las cifras de presión arterial por debajo de 140/90 mmHg[497, 516, 517]. La situación es parecida para el uso de tratamientos hipolipemiantes; sólo un 40% de los pacientes con niveles elevados de colesterol en sangre sigue un tratamiento farmacológico y sólo un 8,7% en pacientes mayores de 80 años[497].

Estudios observacionales 2+

Resumen de la evidencia

2++	El riesgo de presentar un ictus isquémico recurrente o de un nuevo evento vascular es especialmente elevado durante el primer año de haber sufrido un ataque isquémico transitorio[496].
2++	Existen escalas, no validadas en nuestro medio, para calcular el riesgo de recurrencia tras un ataque isquémico transitorio[506].

Recomendaciones

✓	Las estrategias terapéuticas en pacientes que han sufrido un primer episodio de ictus isquémico o ataque isquémico transitorio deben ser agresivas y orientadas a reducir el riesgo de recurrencia y el riesgo vascular en general.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su versión no ha sido revisada.

5.2. Intervenciones sobre los estilos de vida

Pregunta para responder:

- En pacientes con antecedentes de un episodio de ictus, ¿las intervenciones sobre los estilos de vida reducen el riesgo de nuevos episodios?

La evidencia respecto a las intervenciones sobre los estilos de vida proviene principalmente de estudios desarrollados en prevención primaria. Están disponibles en los apartados 4.4. y 4.5. de esta guía. A continuación se describen algunos de los estudios elaborados en población con patología vascular.

Hay evidencia consistente de que el consumo crónico de cantidades importantes de alcohol es un factor de riesgo para cualquier tipo de ictus, además de tener efectos perjudiciales sobre otras patologías y la salud en general.

Estudios de cohortes
2++/2+

Se han localizado dos estudios de cohortes anidados en ECA que incluyeron pacientes con antecedentes de enfermedad vascular. La cohorte de pacientes con hipertrofia ventricular izquierda del estudio LIFE mostró que un consumo de 1 a 7 unidades de alcohol al día reduce el riesgo de infarto de miocardio, mientras que un consumo de más de 8 unidades se asocia a una tendencia no significativa a presentar más ictus, en comparación con los pacientes que se mantuvieron abstinentes[518]. En una segunda cohorte del estudio SAVE, se incluyó a pacientes con disfunción ventricular izquierda tras un infarto de miocardio. El consumo de 1 a 10 unidades de alcohol al día no alteró el riesgo de progresión de la disfunción ventricular en comparación con los abstemios[519]. No obstante, el consumo de alcohol se relaciona de forma significativa con el riesgo de un primer ictus, tanto isquémico como hemorrágico[62]. Para reducir el consumo, las intervenciones informativas de poca duración (de 5 a 20 minutos) se han mostrado efectivas[70].

RS de estudios observacionales
2++

El abandono del hábito tabáquico reduce el riesgo vascular. Esta disminución es proporcional a la duración del cese del hábito[79,520]. No hay ECA sobre la eficacia de diferentes medidas de deshabituación tabáquica en pacientes que han sufrido previamente un ictus. No obstante, en personas con enfermedad coronaria previa, una RS de estudios observacionales con una duración mínima de 2

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

años mostró una reducción del 36% de la mortalidad total entre las personas que abandonaron el hábito frente a los fumadores[80, 521]. Se ha observado que de 2 a 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 fumadores[522, 523].

Los pacientes que han sufrido un ictus a menudo padecen incapacidades físicas muy graves. Además, los déficits neurológicos condicionan un progresivo deterioro físico. En esta situación, los programas para promover el ejercicio físico resultan especialmente difíciles. No se han localizado estudios que evalúen los beneficios, en términos de reducción del riesgo de nuevos ictus u otros episodios vasculares, en pacientes con un ictus o AIT previos. Diversos estudios han mostrado que los programas de ejercicio aeróbico mejoran la movilidad, el equilibrio y la resistencia al ejercicio en estos pacientes[524]. Estos programas se consideran parte de la rehabilitación del paciente con ictus y han sido abordados por otras guías de nuestro entorno[525].

La obesidad, y especialmente la obesidad abdominal, se relaciona con el riesgo de sufrir un ictus[526]. Aunque no hay estudios aleatorizados y prospectivos que evalúen el impacto de la reducción de peso en la morbimortalidad vascular o el ictus en prevención primaria o secundaria, varios estudios han mostrado que la reducción de peso mejora la presión arterial, el perfil lipídico o las cifras de glucosa, factores estrechamente relacionados con la enfermedad vascular[190-193, 249].

Estudios observacionales 2++

RS de ECA 1++/1+

Resumen de la evidencia

2+	En hombres y mujeres no gestantes con antecedentes vasculares, el consumo de pequeñas cantidades de alcohol no ha mostrado ser un factor perjudicial, e incluso podría ser un factor protector sobre el desarrollo de episodios vasculares[518, 519].
2++	En pacientes con antecedentes vasculares, el abandono del hábito tabáquico reduce el riesgo vascular. Esta disminución es proporcional a la duración del cese del hábito tabáquico[79, 80, 520-523].
1++/1+	En personas con obesidad o sobrepeso, la reducción de peso mejora diversos factores de riesgo relacionados con la enfermedad vascular[190-193, 249].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Recomendación

✓	En el informe de alta hospitalaria deben constar las medidas adoptadas sobre las modificaciones de los estilos de vida.
A	En pacientes que han sufrido un ictus debe evitarse el consumo de alcohol superior a 2 unidades al día y promoverse el abandono del hábito tabáquico.
A	En pacientes no bebedores se recomienda no promover el consumo de alcohol. En pacientes que han sufrido un ictus hemorrágico debe evitarse cualquier consumo de alcohol.
B	En pacientes que han sufrido un ictus se recomienda realizar ejercicio físico de manera regular dentro de sus posibilidades y reducir el peso corporal o de la obesidad abdominal hasta los niveles dentro de la normalidad.

5.3. Hipertensión arterial

Preguntas para responder:

- En pacientes con antecedentes de un episodio de ictus, ¿el tratamiento antihipertensivo reduce el riesgo de nuevos episodios?
- ¿Cuáles son las cifras objetivo de presión arterial?

La HTA es el factor de riesgo más importante, después de la edad, para el ictus tanto isquémico como hemorrágico. Entre los factores de riesgo modificables, la HTA es el más prevalente, y está presente en casi la mitad de la población con factores de riesgo[200]. El número de ensayos diseñados para evaluar directamente si el tratamiento de la presión arterial reduce la incidencia de nuevos ictus u otros episodios vasculares es limitado[527]. El mayor volumen de la información proviene de ensayos que ponen de manifiesto la importancia del tratamiento de la HTA en la prevención de los episodios vasculares[229].

Por otra parte existe un déficit de información sobre el tratamiento antihipertensivo en la fase aguda de un ictus isquémico, que puede cursar con cifras elevadas de presión arterial. Habitualmente se aconseja una estrategia

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

prudente, dado que se desconoce el momento de iniciar el tratamiento. En esta fase, una disminución brusca de las cifras de presión arterial podría reducir la perfusión cerebral y en consecuencia aumentar el área de infarto. Especial atención merecen los pacientes que presentan una obstrucción bilateral de la arteria carótida superior al 70%, en los que una reducción brusca de la presión arterial reviste un especial riesgo de recurrencia de ictus[528].

Hay GPC que tratan de forma extensa el tratamiento en la fase aguda de un ictus isquémico o AIT[529]. De todos modos el tratamiento antihipertensivo debe perseguir una reducción gradual de las cifras de presión arterial y la indicación de cualquier tratamiento debe realizarse acorde con la tolerancia y la patología concomitante de cada paciente.

5.3.1. Riesgo de un nuevo episodio con tratamiento

Una RS de 7 ECA y 15.527 pacientes con antecedentes de ictus (isquémico, AIT o hemorrágico), con y sin HTA, mostró que el tratamiento antihipertensivo reduce el riesgo de sufrir un nuevo ictus en un 24% (OR: 0,76; IC 95%: 0,63 a 0,92), de sufrir un infarto de miocardio en un 21% y los episodios vasculares en un 21%, aunque no reduce de forma significativa la mortalidad total ni la mortalidad debida a un ictus. Los beneficios observados se debieron mayoritariamente al control de la PAS[530]. RS de ECA 1++

Los resultados de esta RS mostraron que los IECA reducen el riesgo de infarto de miocardio (OR: 0,74; IC 95%: 0,56 a 0,98), mientras que los diuréticos reducen el riesgo de un nuevo ictus (OR: 0,68; IC 95%: 0,50 a 0,92) y los episodios vasculares (OR: 0,75; IC 95%: 0,63 a 0,90). Los betabloqueantes (atenolol) no mostraron ser superiores al placebo en los estudios individuales o en el análisis conjunto de los resultados. Además, fueron una fuente importante de heterogeneidad en los resultados[530]. Los datos para la combinación de un diurético y un IECA se obtuvieron de un único ECA, el ensayo PROGRESS[500].

El estudio PROGRESS, incluido en la anterior revisión, aleatorizó a 6.105 pacientes con antecedentes de ictus isquémico o AIT con y sin HTA para que recibieran perindopril (4 mg/d) solo o en combinación con indapamida (2,5 mg/d) o placebo. Tuvo un seguimiento de hasta 4 años[500]. Los mayores beneficios se observaron para la combinación de prindopril e indapamida, con una reducción ECA 1++

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

del riesgo de sufrir un nuevo ictus del 43% (405 eventos; RR: 0,57; IC 95%: 0,46 a 0,70), un 76% para ictus hemorrágicos y un 40% para los episodios vasculares. El tratamiento combinado mostró un mayor descenso de las cifras de presión arterial.

Un análisis posterior del estudio PROGRESS para los diferentes subtipos de ictus mostró que el tratamiento con un IECA (perindopril) redujo el riesgo de ictus hemorrágicos recurrentes en un 50%; la reducción en términos absolutos fue de un 1% (111 eventos)[240]. ECA 1++

Un ECA posterior a estos estudios, el ensayo MOSES, realizado en 1.045 pacientes con HTA y antecedentes de ictus, mostró que el tratamiento antihipertensivo con eprosartán (600 mg/d), un ARA II, reduce un 25% la incidencia de nuevos ictus en comparación con un antagonista del calcio (nitrendipino) (236 eventos; *incidence density ratio* [IDR] 0,75; IC 95%: 0,58 a 0,97) y un 21% los episodios vasculares. No obstante, el estudio tuvo un diseño abierto entre otras limitaciones metodológicas[531]. ECA 1-

Diferentes clases de tratamientos antihipertensivos reducen las cifras de presión arterial. Por el contrario, los beneficios en prevención primaria o secundaria de episodios vasculares, incluidos el ictus, difieren considerablemente. Una explicación a este efecto es que se ha relacionado el sistema renina-angiotensina con la arteriogénesis a través de mecanismos que incluyen la disfunción endotelial, fenómenos inflamatorios y proliferación del músculo liso vascular[532]. De este modo los IECA y los ARA II podrían tener beneficios adicionales más allá de la reducción de las cifras de presión arterial[527].

Las modificaciones de los estilos de vida en pacientes con HTA que han demostrado reducir las cifras de presión arterial son el abandono del hábito tabáquico, la reducción de peso en pacientes con obesidad, la moderación del consumo de alcohol, la actividad física regular, la reducción de la ingesta de sal y el incremento del consumo de fruta y vegetales[209]. Estas medidas son, además, útiles para controlar otros factores de riesgo vascular. RS de ECA 1++

5.3.2. Cifras objetivo de presión arterial

Una RS de estudios de cohorte mostró que el riesgo de ictus desciende de forma lineal con la presión arterial hasta niveles de 115/75 mmHg de forma consistente en hombres y mujeres y para los diferen- RS de estudios de cohortes 2++

Han transcurrido más de 5 años desde su publicación. Esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

tes tipos de ictus. El riesgo se reduce aproximadamente en un 30% por cada 10 mmHg de descenso de las cifras de presión arterial[229].

Con el objetivo de maximizar los beneficios vasculares, se ha sugerido que en pacientes con un riesgo vascular elevado, el tratamiento con antihipertensivos debe ser más intenso. En pacientes con antecedentes de ictus, un análisis posterior del estudio PROGRESS mostró un beneficio progresivo en la recurrencia de ictus con el control de la PAS hasta cifras de 120 mmHg[533]. Aunque el beneficio obtenido con la disminución de las cifras de PA es lineal, algunas de las GPC internacionales y de nuestro entorno, más recientes proponen como objetivo, en prevención secundaria, cifras por debajo de 140/90 mmHg[201, 202], 130/80 mmHg[36, 534, 535] o incluso 120/80 mmHg[536]. Otras GPC, por el contrario, inciden en la necesidad de iniciar tratamiento en aquellos pacientes hipertensos o incluso normotensos que han sufrido un ictus o con un determinado riesgo vascular, pero no establecen cifras objetivo en sus recomendaciones[223, 537]. ECA 1++

A pesar de los beneficios del tratamiento antihipertensivo, un estudio realizado en nuestro medio mostró que en las personas que habían sufrido un ictus, la implementación de las recomendaciones proporcionadas por las GPC y los objetivos terapéuticos referentes al tratamiento de los factores de riesgo vascular, entre ellos la HTA, era muy pobre[206].

Resumen de la evidencia

1++	En pacientes que han sufrido un ictus o ataque isquémico transitorio el tratamiento antihipertensivo reduce el riesgo de recurrencia u otros episodios vasculares. El beneficio se debe sobre todo a la reducción de la presión arterial sistólica[530].
1++	Los mayores beneficios se obtienen con el tratamiento combinado de inhibidores del enzima convertidor de angiotensina y un diurético (4 mg/d de perindopril en combinación con 2,5 mg/d de indapamida)[500].
1++	El tratamiento en monoterapia con un diurético reduce el riesgo de un nuevo ictus y otros episodios vasculares. Los inhibidores del enzima convertidor de angiotensina en monoterapia reducen el riesgo de infarto de miocardio. Los betabloqueantes no se han mostrado beneficiosos en prevención secundaria de ictus[530].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y la evidencia no ha sido revisada.

1-	El tratamiento con antagonistas de la angiotensina II (eprosartán) podría ser beneficioso para reducir el riesgo de nuevos ictus[531].
1++	El tratamiento antihipertensivo es beneficioso en pacientes con hipertensión y en pacientes con cifras de presión arterial dentro de los límites establecidos como normales[500].
1++	En pacientes con hipertensión, la modificación de los estilos de vida reduce las cifras de presión arterial y otros factores de riesgo vascular[209].

Recomendaciones

✓	En pacientes que hayan presentado un ictus isquémico o hemorrágico hay que llevar a cabo un seguimiento cercano de las cifras de presión arterial.
A	En pacientes con antecedentes de ictus o ataque isquémico transitorio y con cifras elevadas o incluso normales de presión arterial se recomienda iniciar tratamiento con fármacos antihipertensivos, preferiblemente con la combinación de un inhibidor del enzima convertidor de angiotensina y un diurético (4 mg/d de perindopril más 2,5 mg/d de indapamida).
B	Dependiendo de la tolerancia o de las patologías concomitantes del paciente, se debe considerar el tratamiento en monoterapia con diuréticos, inhibidores del enzima convertidor de angiotensina o antagonistas de la angiotensina II.
B	En un paciente que ha sufrido un ictus isquémico o ataque isquémico transitorio, una vez estabilizado, se deben disminuir progresivamente las cifras de presión arterial con el objetivo de mantener cifras por debajo de 130/80 mmHg, siendo óptimo por debajo de 120/80 mmHg.
A	Se deben promocionar cambios en los estilos de vida, además del tratamiento farmacológico.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

5.4. Dislipemia

Preguntas para responder:

- En pacientes con antecedentes de un episodio de ictus, ¿el tratamiento hipolipemiante reduce el riesgo de nuevos episodios?
- ¿Cuáles son las dosis óptimas del tratamiento hipolipemiante?
- ¿Cuáles son las cifras objetivo de lípidos en sangre?

Una RS de datos individuales de pacientes, fruto de una colaboración internacional (CTT [Cholesterol Treatment Trialists] Collaborators), incluyó 14 ECA y 90.056 pacientes y un seguimiento medio de 5 años, con un total de 8.186 muertes y 14.348 episodios vasculares mayores. En este estudio las estatinas mostraron una reducción del riesgo de muerte por todas las causas de un 12% por cada 39 mg/dl (1,0 mmol/l) de colesterol LDL (RR: 0,88; IC 95%: 0,84 a 0,91) y de un 21% del riesgo de un episodio vascular mayor (infarto de miocardio, muerte coronaria, revascularización e ictus) (RR: 0,79; IC 95%: 0,77 a 0,81). RS de ECA 1++

En concreto, en el caso de los ictus fatales o no fatales (2.957 eventos), la reducción del riesgo fue del 17% (RR: 0,83; IC 95%: 0,78 a 0,88), de modo que por cada reducción de 39 mg/dl en el colesterol LDL (sostenida durante 5 años) se observaron 8 (IC 95%: 4 a 12) episodios menos por 1.000 pacientes tratados. El beneficio fue objetivable desde el primer año de tratamiento.

En este mismo estudio, el tratamiento con estatinas redujo la incidencia a 5 años de los episodios vasculares mayores en un 20% por cada 39 mg/dl de colesterol LDL descendido. Este beneficio fue independiente del perfil lipídico inicial u otras características como la presencia de antecedentes vasculares. El beneficio absoluto por cada reducción de 39 mg/dl en el colesterol LDL (sostenida durante 5 años) fue de 48 (IC 95%: 39 a 57) episodios vasculares mayores menos por cada 1.000 pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria[274]. Las revisiones previas muestran resultados similares y en la misma dirección[273, 278-280].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Un ensayo clínico posterior (SPARCL) (4.731 pacientes, 575 eventos) evaluó la eficacia y seguridad de la atorvastatina (80 mg/d) comparada con el placebo en pacientes que habían sufrido un ictus o un AIT reciente (1 a 6 meses previos) y sin enfermedad coronaria previa. En estos pacientes, la atorvastatina redujo la incidencia global de ictus en un 16% (HR: 0,84; IC 95%: 0,71 a 0,99; RAR: 2,2%), así como la muerte por ictus (HR: 0,57; IC 95%: 0,35 a 0,95), aunque se observó un incremento del ictus hemorrágico (HR: 1,66; IC 95%: 1,08 a 2,55), e incrementos de los enzimas hepáticos en sangre. El número de pacientes a tratar para prevenir un ictus fue de 46 (NNT: 46; IC 95%: 24 a 243). Por lo que se refiere a los ictus hemorrágicos, el número de eventos fue escaso (55 en atorvastatina y 33 en placebo), pero también fue escaso el porcentaje de pacientes incluidos con ictus de tipo hemorrágico[538]. ECA 1+

Con el objetivo de valorar el posible aumento en el riesgo de ictus hemorrágicos, una RS reciente analizó conjuntamente dos ECA (8.011 pacientes) que mostraron resultados para este evento: el propio ensayo SPARCL en atorvastatina y el HPS *(Heart Protection Study)* en simvastatina. Los resultados fueron consistentes y mostraron un aumento de riesgo significativo (120 eventos; RR: 1,73; IC 95%: 1,19 a 2,50)[539]. RS de ECA 1+

5.4.1. Dosis altas frente a dosis bajas

Una RS (27.548 pacientes, 2.385 eventos) que evaluó la eficacia de las estatinas a dosis estándar con dosis altas en prevención secundaria (pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria) mostró que las dosis altas disminuyen en mayor medida una variable de resultado compuesta de muerte coronaria o infarto de miocardio (OR: 0,84; IC 95%: 0,77 a 0,91)[540]. Las dosis altas también se mostraron más eficaces en la reducción del riesgo de presentar una variable compuesta de muerte coronaria o cualquier episodio vascular (OR: 0,84; IC 95%: 0,80 a 0,89). En concreto, en el caso del riesgo de ictus, las dosis altas de estatinas disminuyeron de forma significativa en pacientes tratados con dosis altas (697 eventos; OR: 0,82; IC 95%: 0,71 a 0,96). No se observaron diferencias significativas en mortalidad total o vascular. Las dosis altas presentaron con mayor frecuencia efectos adversos. Una RS posterior muestra resultados similares en esta población y señala la ausencia de evidencia para plantear cifras objetivo de colesterol RS de ECA 1++

Han transcurrido más de 3 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

LDL, la utilización de combinaciones para alcanzar estos objetivos o la utilización de regímenes más intensos en pacientes sin enfermedad coronaria[541].

5.4.2. Pacientes de edad avanzada

Una RS evaluó conjuntamente los resultados de 9 ECA que incluyeron un total de 19.569 pacientes de edad avanzada (de 65 a 82 años) y antecedentes de enfermedad coronaria. Las estatinas, comparadas con el placebo, redujeron la mortalidad (total y coronaria), el infarto de miocardio, la necesidad de revascularización y el ictus. En concreto, para el ictus el riesgo se redujo un 25% (RR: 0,75; IC 95%: 0,56 a 0,94). El número de pacientes a tratar para evitar una muerte fue de 28[542].

RS de ECA 1++

5.4.3. Cifras objetivo

A pesar de que muchas instituciones que hacen recomendaciones en salud incluyen cifras de colesterol LDL como potenciales umbrales para obtener un beneficio, la información al respecto es muy limitada. En concreto, una revisión sobre la cuestión no localizó estudios que mostraran la relación entre los niveles de colesterol LDL y el riesgo vascular en pacientes con cifras inferiores a 130 mg/dl[543]. No obstante, las principales instituciones internacionales y de nuestro entorno coinciden en recomendar cifras inferiores a 100 mg/dl e incluso en algunos casos inferiores a 70 mg/dl. Aun así, la seguridad a largo plazo y el impacto en los recursos disponibles de estas estrategias intensivas son desconocidas y, por tanto, las guías más recientes recomiendan el tratamiento con estatinas, lo cual muestra reservas para establecer cifras objetivo[291, 544, 545]. Estas GPC destacan además que no existe evidencia sobre el coste-efectividad en variables clínicas de interés de la combinación de una estatina con otros fármacos hipolipemiantes para conseguir cifras objetivo de colesterol LDL[291].

Resumen de la evidencia

1++	En pacientes con antecedentes vasculares (incluido el ictus) el tratamiento con estatinas reduce el riesgo de recurrencia y de nuevos episodios vasculares. La reducción del riesgo de episodios coronarios es superior a la del ictus[273, 274, 278-280, 538].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

1++	En pacientes con antecedentes de ictus isquémico o ataque isquémico transitorio, sin enfermedad coronaria previa, el tratamiento con estatinas a dosis altas reduce el riesgo de recurrencia y de presentar otros episodios vasculares. No obstante, los efectos adversos son más frecuentes que con dosis más bajas[540, 541].
–	No hay evidencia directa de cuáles son los niveles de colesterol LDL objetivo en prevención secundaria[543].

Recomendaciones

A	Se recomienda tratar con atorvastatina (80 mg/d) a los pacientes con un ictus isquémico o ataque isquémico transitorio previo de etiología aterotrombótica, independientemente de sus niveles de colesterol LDL basales.
B	El tratamiento con otras estatinas (40 mg de simvastatina) también está indicado en pacientes con un ictus isquémico o ataque isquémico transitorio previo de etiología aterotrombótica, independientemente de sus niveles de colesterol LDL basales.
✓	El tratamiento con estatinas se debe valorar conjuntamente con el paciente tras informarle debidamente de los beneficios y potenciales riesgos y teniendo en consideración las patologías asociadas y los tratamientos concomitantes. Adicionalmente, al inicio de un tratamiento con estatinas hay que llevar a cabo un cambio hacia unos estilos de vida más saludables.
✓	Estos pacientes deben mantenerse, preferentemente, con unas cifras de colesterol LDL por debajo de 100 mg/dl.
✓	Debe evitarse la combinación de estatinas con otros fármacos hipolipemiantes para alcanzar cifras objetivo de colesterol LDL.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

5.5. Terapia hormonal

Pregunta para responder:

- En las mujeres postmenopáusicas y con antecedentes de un episodio de ictus, ¿la terapia hormonal reduce el riesgo de nuevos episodios?

La TH se ha utilizado ampliamente en mujeres postmenopáusicas para prevenir enfermedades vasculares, osteoporosis y demencia hasta la aparición del estudio WHI, que mostró que los riesgos eran superiores a los beneficios[311]. La evidencia en este sentido es consistente con los resultados aparecidos posteriormente al estudio WHI[313] y al WISDOM[314]. En prevención secundaria, no obstante, la evidencia es más escasa.

ECA
1++/1+

Una RS en mujeres postmenopáusicas (7 ECA, 32.000 mujeres) mostró que la TH no modifica el riesgo de muerte por cualquier causa, muerte coronaria o infarto de miocardio no fatal. En 5 de los ECA, las mujeres tenían antecedentes de enfermedad vascular[546]. La RS objetivó un aumento del riesgo de ictus tanto en el caso de los estrógenos solos como los combinados con progestágenos (831 eventos; RR: 1,29; IC 95%: 1,13 a 1,48). En el único ECA que incluyó a mujeres con antecedentes de ictus o AIT, la TH no se asoció a un riesgo diferencial de recurrencia frente al placebo[547].

RS de ECA
ECA
1++

Resumen de la evidencia

1++	En mujeres con enfermedad vascular previa, el tratamiento con TH (con estrógenos solos o combinados con progestágenos) aumenta el riesgo de ictus[546, 547].

Recomendaciones

A	En las mujeres postmenopáusicas no se recomienda la terapia hormonal (con estrógenos solos o combinados con progestágenos) como prevención secundaria de la enfermedad vascular.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

5.6. Trombofilias

Pregunta para responder:

- En pacientes con trombofilias congénitas o adquiridas que han sufrido un episodio de ictus, ¿el tratamiento antitrombótico reduce el riesgo de nuevos episodios?

5.6.1. Trombofilia congénita

ECA
1+
Estudios observacionales
2++

Varios estudios con diseños diversos (ECA, cohortes y estudios de casos y controles) han evaluado la relación entre diferentes trombofilias congénitas y el riesgo de ictus con resultados poco consistentes. La relación con el ictus isquémico es débil en personas adultas. En pacientes con patología asociada y en niños es más fuerte. La relación es más consistente para el riesgo de trombosis de venas cerebrales, sobre todo en mujeres que toman anticonceptivos orales. La evidencia en este sentido no difiere de la expuesta en el apartado 4.12. de prevención primaria.

Hay controversia sobre si estas alteraciones congénitas pueden aumentar el riesgo de los ictus recurrentes. En este sentido, el estudio POLARIS, actualmente en fase de reclutamiento, pretende estudiar la relación entre diferentes polimorfismos genéticos (entre ellos el factor V de Leiden y la mutación G20210A de la protrombina) y la recurrencia de episodios trombóticos incluidos el ictus y el AIT.

5.6.2. Trombofilia adquirida

Estudios observacionales
2++

El SAF es una condición clínica caracterizada por la tendencia a la trombosis y la presencia en plasma de anticuerpos contra los fosfolípidos de la membrana celular. En estudios observacionales, se ha asociado la presencia de AFL con los primeros síntomas de episodios trombóticos e incluso ictus, aunque la evidencia no es del todo consistente. Si los AFL tienen un papel en los ictus recurrentes todavía es una cuestión de controversia. Sin embargo, de forma global en diversos estudios prospectivos, los pacientes con ictus isquémico y AFL presentaron mayor probabilidad de recurrencia[322].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

En pacientes con antecedentes de enfermedad vascular, la cohorte prospectiva observacional APASS *(Antiphospholipid Antibodies and Stroke Study)*[548] anidada en el ensayo WARSS[549], estratificada según la presencia o ausencia de AFL, mostró que su positividad en pacientes con ictus isquémicos no significa un riesgo aumentado para siguientes episodios vasculares oclusivos a 2 años de seguimiento o una respuesta diferente a la aspirina o warfarina.

Estudios de cohortes 2++

Resumen de la evidencia

1+/2+	Hay controversia sobre si diferentes trombofilias congénitas pueden aumentar el riesgo de presentar ictus recurrentes[305, 306, 316, 323].
2++	No se ha encontrado relación entre la presencia de anticuerpos antifosfolípidos y la recurrencia de ictus u otros episodios vasculares oclusivos[322].
2++	La presencia de anticuerpos antifosfolípidos no parece aumentar el riesgo de ictus recurrentes o un pronóstico diferente según el tratamiento antitrombótico prescrito tras un ictus isquémico[548].

Recomendaciones

B	En pacientes con trombofilia hereditaria y antecedentes de episodios trombóticos se recomienda el tratamiento a largo plazo con anticoagulantes.
B	En pacientes con ictus isquémico o ataque isquémico transitorio previos, sin otra causa alternativa al síndrome antifosfolipídico, se recomienda el tratamiento a largo plazo con anticoagulantes.

5.7. Hiperhomocisteinemia

Pregunta para responder:

- En pacientes con antecedentes de un episodio de ictus e hiperhomocisteinemia, ¿los complejos vitamínicos reducen el riesgo de nuevos episodios?

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Diferentes estudios observacionales demuestran la asociación entre hiperhomocisteinemia y enfermedad vascular[330-332], incluido el ictus[334], sobre todo la forma ligada a la alteración genética del enzima MTHFR.

Estudios observacionales
2++/2+

Dos RS localizadas evaluaron la eficacia de los suplementos de ácido fólico en pacientes con o sin enfermedad vascular previa según los niveles de homocisteína en plasma, que no en todos los pacientes fue elevada. Las revisiones mostraron resultados inconsistentes[336, 337]. La primera de ellas en población con antecedentes de enfermedad vascular (12 ECA, 16.958 pacientes) concluyó que el riesgo de enfermedad vascular, enfermedad coronaria, ictus o muerte en pacientes que recibieron suplementos de ácido fólico o placebo es similar (RR: 0,86; IC 95%: 0,71 a 1,04)[336].

RS de ECA
1+

En otra RS (8 ECA, 16.841 pacientes) en la que se evaluaron los suplementos de ácido fólico, con o sin vitaminas del complejo B, en la prevención del ictus en pacientes con factores de riesgo o antecedentes vasculares, se observó una reducción del 18% del riesgo de ictus (RR: 0,82; IC 95%: 0,68 a 1,00) favorable a los suplementos frente a control. El efecto se obtuvo principalmente en aquellos ensayos con una duración superior a los 36 meses realizados en países que fortifican con ácido fólico los cereales y que incluyeron pacientes sin historia previa de ictus[337].

RS de ECA
1+

El estudio VISP (3.680 pacientes), el único en población con antecedentes de ictus no cardioembólico y niveles aumentados de homocisteína en plasma, evaluó el efecto del tratamiento con dosis altas o bajas de vitaminas (B6, B12 y folato)[550]. Aunque las cifras de homocisteína fueron inferiores al final del seguimiento en el grupo que recibió vitaminas a altas dosis, eso no se tradujo en una disminución de la incidencia de nuevos ictus ni de otros desenlaces vasculares o mortalidad. Asimismo, se objetivó un gradiente entre los desenlaces y los niveles basales de homocisteína y algunos autores sugieren un probable beneficio en pacientes con niveles más elevados y/o una disminución más marcada de los niveles de homocisteína[551].

ECA
1++

El estudio VITATOPS, que tiene como objetivo evaluar el efecto de los suplementos de vitamina B6, B12 y folato en prevención secundaria de ictus, está actualmente en fase de reclutamiento[552]. Este estudio contribuirá a un metanálisis colaborativo con 52.000 pacientes que ayudará a clarificar la efectividad de esta opción terapéutica[553].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Resumen de la evidencia

2++	Los niveles elevados de homocisteína en plasma se asocian a un riesgo aumentado de enfermedad vascular e ictus. No se dispone de evidencia sobre si la reducción de los niveles de homocisteína disminuye el riesgo de recurrencia de ictus[330-332, 334].
1++/1+	En pacientes con niveles elevados de homocisteína en plasma y antecedentes de ictus, la suplementación con vitaminas del complejo B y/o ácido fólico no ha mostrado que disminuya el riesgo de recurrencia de ictus u otros episodios vasculares[336, 337, 550].

Recomendaciones

B	En pacientes con ictus previo e hiperhomocisteinemia se debe considerar la suplementación con ácido fólico y vitaminas del complejo B con el objetivo de reducir los niveles elevados de homocisteína en plasma.

5.8. Cardiopatías embolígenas

Preguntas para responder:

- En pacientes con fibrilación auricular y antecedentes de un episodio de ictus isquémico o ataque isquémico transitorio, ¿el tratamiento antitrombótico reduce el riesgo de nuevos episodios?
- En pacientes con una prótesis valvular cardiaca y tratamiento antitrombótico adecuado que presentan un ictus isquémico o ataque isquémico transitorio, ¿cuál es la estrategia terapéutica más adecuada?
- En pacientes con ciertas cardiopatías como la estenosis mitral, el prolapso de la válvula mitral o el foramen oval permeable y antecedentes de un episodio de ictus isquémico o ataque isquémico transitorio, ¿el tratamiento antitrombótico o la cirugía reducen el riesgo de nuevos episodios?

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

5.8.1. Fibrilación auricular

La fibrilación auricular no reumática es una alteración frecuente del ritmo cardiaco que se puede hallar en un 17% de los pacientes con un ictus previo[554-558]. La tasa de mortalidad anual en estos pacientes es del 5%[559].

Antitrombóticos

Se localizaron dos RS que evaluaron la eficacia del tratamiento con anticoagulantes frente a placebo y antiagregantes para la prevención del ictus recurrente en pacientes con fibrilación auricular[561, 562].

En la primera RS se analizaron conjuntamente los resultados de dos ECA. El tratamiento con anticoagulantes redujo el riesgo de un nuevo ictus (74 eventos; OR: 0,36; IC 95%: 0,22 a 0,58) comparado con el placebo, aunque el número de eventos fue escaso. Los episodios vasculares en general se redujeron en un 45% en pacientes tratados con anticoagulantes. La revisión mostró un incremento significativo del riesgo de sangrados extracraneales graves para el tratamiento anticoagulante (INR de 2,5 a 4) frente a un grupo control (2,8% y 0,7%, respectivamente), según los datos de un solo estudio[561]. RS de ECA 1++

En la segunda RS, que incluyó también dos ECA, los anticoagulantes fueron superiores a los antiagregantes en la prevención de ictus recurrentes (OR: 0,49; IC 95%: 0,33 a 0,72) y en la prevención de nuevos episodios vasculares (OR: 0,67; IC 95%: 0,5 a 0,91). Los sangrados extracraneales graves fueron más frecuentes en pacientes con anticoagulantes, aunque la diferencia absoluta fue escasa[562]. RS de ECA 1++

Los resultados fueron parecidos a los de otra RS (29 ECA, 28.044 pacientes) que incluyó estudios de prevención primaria y secundaria de episodios vasculares. Los anticoagulantes orales se mostraron superiores al placebo y a los antiagregantes para prevenir el ictus en pacientes con fibrilación auricular[378]. Además, un estudio multicéntrico reciente realizado en 973 pacientes sin antecedentes de ictus mostró que el beneficio del tratamiento anticoagulante es aplicable a personas de edad avanzada[384]. RS de ECA ECA 1++

La eficacia del tratamiento anticoagulante para prevenir episodios tromboembólicos en pacientes con fibrilación auricular se ha objetivado en diversos ECA de una forma consistente, incluso ECA 1++

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

frente a tratamiento antiagregante. La intensidad óptima del tratamiento anticoagulante para la prevención secundaria del ictus se sitúa en valores de INR de 2 a 3[563, 564]. La eficacia se reduce para valores de INR inferiores a 2. Los tratamientos anticoagulantes tienen un margen terapéutico estrecho y presentan frecuentes interacciones con otros fármacos y con los alimentos, requiriendo frecuentes controles y ajustes de dosis. Todo eso puede contribuir a una infrautilización o a un uso de dosis infraterapéuticas que conducirían a una protección inadecuada de los pacientes de alto riesgo.

No se han localizado estudios que evalúen las posibles estrategias terapéuticas en pacientes con fibrilación auricular que sufren un ictus, aun estando en tratamiento con una intensidad óptima de anticoagulación. Se desconoce, por tanto, el beneficio adicional de intensificar el tratamiento anticoagulante o de añadir a este tratamiento un antiagregante. No obstante, el ensayo NASPEAF evaluó la eficacia de la combinación de un tratamiento con anticoagulantes y triflusal (600 mg/d) en 1.209 pacientes con fibrilación auricular de alto riesgo (de origen valvular con o sin embolismo previo) o de riesgo intermedio. El tratamiento combinado redujo el riesgo de eventos vasculares (muerte vascular, AIT, ictus no fatal o embolismo sistémico) en un 67% en pacientes con un riesgo intermedio (HR: 0,33; IC 95%: 0,12 a 0,91) y en un 49% en pacientes de alto riesgo (HR: 0,51; IC 95%: 0,27 a 0,96), todo ello en comparación con el tratamiento anticoagulante solo. El tratamiento combinado redujo la intensidad de la anticoagulación. El número de sangrados graves fue parecido en pacientes de alto riesgo, aunque el número total de eventos fue escaso[383].

ECA
1+

Percepciones de los pacientes

El conocimiento sobre los objetivos del tratamiento anticoagulante y sus riesgos es, en general, deficiente entre los pacientes que reciben este tratamiento (apartado 4.18.)[367]. En un porcentaje importante de pacientes los programas de autocontrol de la anticoagulación por parte del propio paciente consiguen una reducción de los episodios tromboembólicos y el riesgo de muerte[389-392].

Sistemas de estratificación de riesgo de sangrado

En pacientes que reciben tratamiento anticoagulante hay varios modelos para la estimación del riesgo de un sangrado grave[371-373],

Estudios observacionales
2++

Han transcurrido más de cinco años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada.

aunque todos ellos presentan limitaciones. Es crucial establecer el balance entre los beneficios del tratamiento anticoagulante para reducir el riesgo de sufrir un nuevo episodio de ictus isquémico o AIT y los riesgos de un episodio hemorrágico grave. Esta estimación debe llevarse a cabo en cada paciente usando alguno de los modelos actualmente existentes (apartado 4.14.1.)[370].

Resumen de la evidencia

2++	La fibrilación auricular es un factor de riesgo de ictus, especialmente en pacientes de edad avanzada que han sufrido un ictus isquémico previo[364].
1++	En pacientes con fibrilación auricular paroxística, persistente o permanente y antecedentes de ictus, el tratamiento con anticoagulantes (INR de 2 a 3) es más eficaz que los antiagregantes para la prevención de nuevos episodios[378, 562].
1++	Los anticoagulantes presentan más efectos adversos de tipo hemorrágico que los antiagregantes y requieren un control estricto y periódico del tratamiento[378, 562].
–	No existen estudios que evalúen las posibles estrategias terapéuticas en pacientes con fibrilación auricular que sufren un ictus aun estando en tratamiento con una intensidad óptima de anticoagulación.

Recomendaciones

✓	Todo paciente con fibrilación auricular debe ser valorado individualmente para establecer un adecuado balance beneficio-riesgo del tratamiento anticoagulante.
A	En pacientes con fibrilación auricular paroxística, persistente o permanente, que hayan sufrido un ictus previo y sin contraindicaciones formales al tratamiento se recomienda tratar de forma indefinida con anticoagulantes orales con un objetivo de INR de 2 a 3.
✓	En los casos en que el tratamiento anticoagulante esté contraindicado, el tratamiento con aspirina (300 mg/d) es una alternativa correcta.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

✓	En pacientes con fibrilación auricular paroxística, persistente o permanente, que reciben tratamiento anticoagulante a dosis correctas y que presentan un ictus o ataque isquémico transitorio recurrente hay que considerar la intensificación de la anticoagulación o el tratamiento antiagregante añadido (aspirina o triflusal).

5.8.2. Prótesis valvulares

Existen varios tipos de válvulas cardiacas protésicas de tipo mecánico. Todas ellas requieren tratamiento anticoagulante indefinido. En el apartado 4.14.4. de la presente guía se detallan las recomendaciones para la intensidad del tratamiento anticoagulante dependiendo del tipo de válvula mecánica y los factores de riesgo derivados del paciente, siguiendo las recomendaciones del Grupo de trabajo para el manejo de las enfermedades valvulares de la Sociedad Europea de Cardiología[565].

Incluso con tratamiento anticoagulante, el riesgo de presentar un episodio tromboembólico en estos pacientes se sitúa alrededor de un 1% a un 2% anual[425, 566]. La mayor parte de la evidencia es indirecta, a partir de ensayos que han evaluado la combinación de un antiagregante y un tratamiento anticoagulante, mostrando una menor incidencia de episodios trombóticos a expensas de un mayor riesgo de sangrado.

Una RS (11 ECA, 2.428 pacientes) mostró que añadir un tratamiento antiagregante al tratamiento anticoagulante reduce el riesgo de episodios tromboembólicos en un 61% (156 eventos; OR: 0,39; IC 95%: 0,28 a 0,56) y la mortalidad total en un 45% (173 eventos; OR: 0,55; IC 95%: 0,40 a 0,77) en comparación con el tratamiento anticoagulante solo. Tanto la aspirina a dosis bajas (100 mg) como el dipiridamol muestran resultados similares. El riesgo de episodios hemorrágicos mayores aumentó de forma significativa en un 66% (151 eventos; OR: 1,66; IC 95%: 1,18 a 2,34)[426]. RS de ECA 1++

Resumen de la evidencia

1++	En pacientes portadores de una prótesis valvular cardiaca de tipo mecánico que sufren un ictus isquémico a pesar del tratamiento anticoagulante con un objetivo de INR dentro del intervalo recomendado para cada tipo de válvula, el tratamiento combinado con aspirina a bajas dosis (100 mg) o dipiridamol reduce la mortalidad global y el riesgo de episodios trombóticos, aunque también aumenta el riesgo de episodios hemorrágicos[426].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Recomendaciones

A	En pacientes con una o más válvulas cardiacas protésicas de tipo mecánico que sufren un ictus isquémico a pesar de recibir un tratamiento anticoagulante correcto, se recomienda añadir aspirina a dosis bajas (100 mg) o dipiridamol.
✓	En pacientes con contraindicación a la aspirina, la administración conjunta de clopidogrel o triflusal y un anticoagulante es una estrategia correcta.

5.8.3. Otras cardiopatías

No es el objetivo de la presente guía detallar el manejo terapéutico de condiciones muy específicas como ciertas cardiopatías que se encuentran a menudo entre las causas de ictus.

Estenosis mitral

La EM debida principalmente a fiebre reumática es una causa frecuente de embolismo sistémico recurrente. El mayor riesgo corresponde a aquellos pacientes que han desarrollado una fibrilación auricular[430, 431].

Estudios observacionales 2+

No existen ECA que evalúen la eficacia del tratamiento con anticoagulantes para reducir el riesgo de recurrencia de episodios embólicos en pacientes con EM. Varios estudios observacionales han mostrado una reducción de la incidencia de episodios embólicos en pacientes que siguieron un tratamiento con anticoagulantes, aunque se combinaron pacientes con y sin episodios embólicos previos y en muchos casos tenían además una fibrilación auricular[432, 433, 567, 568].

Estudios observacionales 2+

Como en todas las situaciones en las que se valora el tratamiento antitrombótico, el beneficio debe ponderarse frente al riesgo de presentar un episodio hemorrágico. Considerando la frecuencia y las secuelas permanentes de los fenómenos tromboembólicos, los beneficios del tratamiento antitrombótico son superiores a las complicaciones derivadas de los episodios hemorrágicos, de modo que en la práctica habitual la mayoría de los pacientes se decantarían por el tratamiento anticoagulante[569].

Opiniones de expertos 4

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Los pacientes con EM que han desarrollado una fibrilación auricular deben considerarse de alto riesgo de fenómenos embólicos recurrentes. Datos de grandes estudios de cohortes han mostrado el beneficio del tratamiento anticoagulante en pacientes con fibrilación auricular y episodios trombóticos previos, aunque se excluyeron específicamente los pacientes con fibrilación auricular de origen valvular[570].

Estudios de cohortes

2++

Prolapso de la válvula mitral

El PVM es una cardiopatía común, de pronóstico generalmente benigno, aunque sigue siendo debatido que pueda causar fenómenos tromboembólicos recurrentes[440, 442]. La presencia de regurgitación mitral (moderada o severa), el aumento de grosor de la válvula mitral (>5 mm) o el tamaño de la aurícula izquierda (>50 mm) medidos por ecocardiografía se asocian a un riesgo más elevado de mortalidad vascular y complicaciones relacionadas con el PVM[444, 445]. Aquellos pacientes con la presencia de un trombo en aurícula izquierda o fibrilación auricular presentan también un mayor riesgo de fenómenos embólicos recurrentes.

Estudios observacionales

2+

No existen estudios aleatorizados que comparen la eficacia de diferentes tratamientos antitrombóticos en pacientes con ictus isquémico o AIT que presentan este tipo de valvulopatía. Los beneficios del tratamiento antitrombótico deben extrapolarse de los estudios en prevención secundaria que sirven de base para la formulación de las recomendaciones.

Foramen oval permeable

La persistencia de un foramen oval permeable es frecuente en la población general. En estudios ecocardiográficos se ha objetivado en un 25,6% de la población estudiada. El defecto aneurismático del septo es menos frecuente y puede afectar hasta al 2% de la población general[571]. El hecho de que la presencia de un foramen oval permeable puede ser una causa de ictus es una cuestión muy debatida: cada vez es más evidente su importancia, sobre todo en pacientes jóvenes. Una RS de estudios de casos y controles mostró que los pacientes que habían sufrido un ictus presentaban más hallazgos de foramen oval permeable y aneurisma del septo (OR: 3,1; IC 95%: 2,3 a 4,2 y OR: 6,1; IC 95%: 2,5 a 15,2 respectivamente)[572]. Posteriormente, un estudio de casos y controles ha señalado la presencia de aneurisma del septo auricular como factor de riesgo independiente de ictus[573].

RS de estudios de casos y controles

2++

Estudios de casos y controles

2+

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Una RS que incluyó tres estudios de cohortes (uno de ellos anidado en el estudio aleatorizado WARSS) no encontró un aumento de incidencia de ictus recurrentes o muerte (OR: 0,95; IC 95%: 0,62 a 1,44) en pacientes con foramen oval permeable y antecedentes de ictus o AIT[574]. En todos los estudios, los participantes recibían tratamiento antitrombótico con antiagregantes o anticoagulantes. No hay suficientes datos para estimar el riesgo para los aneurismas del septo dado que se mezclaron pacientes que presentaban un foramen oval permeable con o sin aneurisma del septo.

RS de estudios de cohortes 2++/2+

Por lo que se refiere a la recurrencia de ictus, los resultados de los diferentes estudios son discordantes. Un único estudio de cohortes para 581 participantes mostró un aumento del riesgo de ictus recurrente en pacientes con foramen permeable (3,8% anual) frente a los pacientes sin este defecto (1,1% anual)[575]. En un estudio de cohortes anterior con 160 participantes, los pacientes con o sin foramen permeable mostraron un riesgo de recurrencia de ictus o AIT similar y sólo aquellos pacientes con un grado más grande de comunicación interauricular presentaron más recurrencias de ictus[576].

Estudios de cohortes 2++/2+

No se observaron diferencias para la recurrencia de ictus o muerte entre un tratamiento antiagregante y un tratamiento anticoagulante en un subgrupo de pacientes del ensayo WARSS[549] que participaron en una cohorte prospectiva[577], aunque los pacientes tratados con anticoagulantes presentaron más complicaciones hemorrágicas leves.

Estudios de cohortes 1-

Una opción terapéutica consiste en el cierre percutáneo del defecto interauricular. No existen ECA que comparen el tratamiento médico con el quirúrgico. Una RS (16 series de casos) que incluyó a 895 pacientes con tratamiento médico (antitrombótico) y 1.355 pacientes con tratamiento quirúrgico mostró que la opción quirúrgica puede disminuir el riesgo de episodios recurrentes. La incidencia de ictus o AIT recurrentes a un año para el tratamiento antitrombótico varió entre el 3,8% y el 12%, mientras que para la intervención quirúrgica varió entre el 0% y el 4,9% aunque asociada a una mayor incidencia de complicaciones[578].

RS de series de casos 3

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Resumen de la evidencia

3	La estenosis mitral de origen reumático es una causa frecuente de ictus isquémico recurrente[430-438].
2+/4	En pacientes con una estenosis mitral que ya han sufrido un ictus, los beneficios del tratamiento anticoagulante son superiores a los riesgos derivados de sufrir un episodio hemorrágico[432, 433, 567, 568, 570].
2+	El prolapso de válvula mitral puede ser causa de ictus isquémico o ataque isquémico transitorio recurrente. Ciertas condiciones como la presencia de regurgitación mitral, el aumento de grosor de la válvula mitral, el aumento de tamaño o la presencia de un trombo en la aurícula izquierda o la fibrilación auricular constituyen un grupo de especial riesgo[440, 442, 444, 445].
2++	La persistencia del foramen oval y la presencia de un aneurisma del septo auricular se han asociado a un aumento de incidencia de ictus, aunque hay dudas sobre el riesgo de recurrencias[571-574].
1-	En pacientes con persistencia del foramen oval, los beneficios del tratamiento anticoagulante y del antiagregante son similares[577].
3	Una opción terapéutica es el cierre percutáneo del defecto interauricular[578].

Recomendaciones

B	En pacientes con ictus isquémico o ataque isquémico transitorio previos que presentan una estenosis mitral se recomienda el tratamiento anticoagulante con un objetivo de INR de 2 a 3, independientemente de si presentan fibrilación auricular.
B	En pacientes con ictus isquémico o ataque isquémico transitorio previos que presentan un prolapso de la válvula mitral se recomienda el tratamiento con antiagregantes (de 100 a 300 mg/d de aspirina).

Han transcurrido más de 3 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

C	En pacientes con ictus isquémico o ataque isquémico transitorio previos que presentan como única causa un prolapso de la válvula mitral, se debe plantear el tratamiento anticoagulante con un objetivo de INR de 2 a 3 solamente en los casos con un alto riesgo de presentar fenómenos cardioembólicos.
B	En pacientes con ictus isquémico o ataque isquémico transitorio previos que presentan un foramen oval permeable se recomienda el tratamiento con antiagregantes (de 100 a 300 mg/d de aspirina).
C	En pacientes con un foramen oval permeable e ictus isquémico o ataque isquémico transitorio previos se debe plantear el tratamiento con anticoagulantes si presentan un riesgo aumentado de episodios cardioembólicos (aneurisma del septo asociado o comunicación interauricular de gran tamaño).
✓	La intervención quirúrgica con cierre percutáneo del foramen oval permeable sólo debe plantearse en el contexto de un ensayo clínico y en los casos de ictus de repetición.

5.9. Estenosis sintomática de la arteria carótida

Preguntas para responder:

- En pacientes con estenosis de la arteria carótida y antecedentes de un episodio de ictus isquémico o ataque isquémico transitorio, ¿la endarterectomía carotídea frente a las técnicas endovasculares reduce el riesgo de nuevos episodios?
- ¿Qué grado de estenosis carotídea se beneficia más con la práctica de estas intervenciones?
- ¿El tratamiento antitrombótico (antiagregante/anticoagulante) tras la intervención ofrece beneficios adicionales?

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

5.9.1. Endarterectomía carotídea

La principal patología de los troncos supraórticos es la estenosis u oclusión carotídea aterosclerótica al nivel de la bifurcación de la arteria carótida. Esta arteriopatía puede evolucionar sin causar síntomas, pero puede ser la causa de aproximadamente el 30% de los ictus isquémicos[448]. Hay algunas características anatómicas específicas de la lesión carotídea que desempeñan un papel fundamental en la rotura de la placa y en su embolización a distancia como son la ulceración de la placa ateromatosa o que ésta se acompañe de un trombo[579].

Los beneficios de la EAC en pacientes con un ictus isquémico o AIT previos y diferentes grados de estenosis de la arteria carótida se han evaluado en tres grandes ensayos clínicos: el NASCET[580], el ECST[581] y el Veterans Affairs Cooperative Study Program (VACSP)[582].

Los ensayos NASCET y ECST valoraron el grado de estenosis de la arteria carótida con técnicas de imagen y se obtuvieron cálculos diferenciales respecto al porcentaje de oclusión. En la Tabla 16 se muestran las equivalencias entre las dos propuestas.

Tabla 16. Equivalencia de las propuestas ECST y NASCET para la valoración del grado de estenosis de arteria carótida[583]

ECST	30%	50%	58%	70%	82%	99%	100%
NASCET	-17%	17%	30%	50%	70%	99%	100%

Adaptado de: Cina CS, Clase CM, Haynes RB. *Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis.* Cochrane Database of Systematic Reviews. 1999, Issue 3. Art. No.: CD001081.

Hay que destacar que la realización de estos ensayos y los potenciales beneficios documentados para la EAC fueron previos a la aparición y el uso generalizado de tratamientos que han demostrado reducir el riesgo de ictus en pacientes con enfermedad vascular previa, como la combinación de aspirina y dipiridamol, las estatinas y la generalización de las recomendaciones sobre el control estricto de las cifras de presión arterial. Actualmente hay incertidumbre sobre el beneficio absoluto real de la EAC en pacientes con un tratamiento médico más intensivo para la enfermedad vascular.

Una RS analizó conjuntamente los resultados de los estudios NASCET y ECST (5.950 pacientes), aunque no incluyó los resultados del estudio VASCP, que terminó prematuramente tras conocer los resultados del estudio NASCET[583]. El beneficio de la EAC se relacionó con el grado de estenosis de modo que los pa- RS de ECA 1++

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

cientes con una estenosis moderada o severa (NASCET: >50%; ECST: >70%) mostraron, globalmente, un beneficio con la intervención. El beneficio neto fue discreto para los pacientes con una estenosis moderada (NASCET: 50 a 69%; ECST: 70 a 82%), mientras que, para estenosis inferiores a estos valores, la EAC resultó ser perjudicial. En la Tabla 17 se presentan de manera resumida los principales resultados de la revisión.

Tabla 17. Principales resultados de la RS según grado de estenosis[583]

% de estenosis		Ictus discapacitante o muerte		Ictus discapacitante o muerte (30 días)	
ECST	NASCET	RRR (IC 95%)*	RAR (IC 95%)**	RR (IC 95%)***	RAR (IC 95%)
82-99	70-99	48% (27 a 63)	6,7% (3,2 a 10)	3,52 (1,11 a 11,13)	2% (1 a 3)
70-81	50-69	27% (5 a 44)	4,7% (0,8 a 8,7)		
<70	<50	20% (0 a 44)	2,2% (0 a 4,4)	2,16 (1,36 a 3,44)	1% (1 a 2)

*RRR (IC 95%): Reducción relativa del riesgo y su intervalo de confianza del 95%.
**RAR (IC 95%): Reducción absoluta del riesgo y su intervalo de confianza del 95%.
***RR (IC 95%): Riesgo relativo y su intervalo de confianza del 95%.

Adaptado de: Cina CS, Clase CM, Haynes RB. *Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis.* Cochrane Database of Systematic Reviews. 1999, Issue 3. Art. No.: CD001081.

Un análisis de subgrupos de esta revisión mostró que los mayores beneficios de la cirugía se logran si se realiza después de las 2 semanas de un ictus isquémico o AIT no discapacitante y antes de los 3 meses, y disminuye el beneficio transcurridos los 6 meses del episodio agudo[583]. Resultados de estudios posteriores a esta RS indican que en estos pacientes no hay datos que apoyen diferir la intervención[584, 585].

Resumen de la evidencia

1++	En pacientes con antecedentes de ictus isquémico o ataque isquémico transitorio y con un grado moderado-severo de estenosis de la arteria carótida (>50% de valores NASCET), la endarterectomía carotídea se ha mostrado beneficiosa, sobre todo si se practica precozmente[583].
1++	El tratamiento con antiagregantes tras una endarterectomía carotídea muestra una reducción del riesgo de ictus[456].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

1+	En la mayoría de los pacientes, la endarterectomía carotídea ha mostrado resultados superiores a las intervenciones endovasculares[459-461].

Recomendaciones

A	Se recomienda la endarterectomía carotídea en pacientes con ictus isquémico de menos de 6 meses de evolución y estenosis importante de la arteria carótida (70% a 99%, valores NASCET) siempre y cuando el equipo quirúrgico acredite una morbimortalidad perioperatoria inferior al 6%.
B	En pacientes con ictus isquémico de menos de 6 meses de evolución y estenosis moderada de la arteria carótida (50% a 69%, valores NASCET), se debe considerar la endarterectomía carotídea dependiendo de factores como el sexo, la edad y la presencia de otras comorbilidades.
A	En pacientes con estenosis ligera de la arteria carótida (inferior al 50%, valores NASCET) no se recomienda la práctica de una endarterectomía carotídea.
B	En pacientes con ictus isquémico o ataque isquémico transitorio no discapacitante e indicación quirúrgica se recomienda realizar la intervención en las 2 primeras semanas tras el episodio.
A	En pacientes que no son tributarios de intervención se recomienda el tratamiento con antiagregantes tras la endarterectomía carotídea, además de la intervención intensiva sobre los otros factores de riesgo vascular.
B	No se recomienda de forma rutinaria la práctica de técnicas endovasculares con implantación de *stent*. Las indicaciones deben individualizarse en pacientes con alto riesgo quirúrgico si existen dificultades técnicas para la práctica de una endarterectomía carotídea o en el contexto de un ensayo clínico.

Nota:

La información sobre la seguridad de la EAC, tratamiento antiagregante tras la intervención y tratamiento endovascular no difieren de lo expuesto en el apartado de estenosis asintomáticas de la arteria carótida. Para la síntesis de la evidencia y la elaboración de las recomendaciones expuestas a continuación hay que considerar la evidencia expuesta en dicho apartado.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica / Su vigencia no ha sido revisada.

5.10. Tratamiento antitrombótico en la prevención secundaria del ictus

Preguntas para responder:

- En pacientes con antecedentes de un episodio de ictus isquémico o ataque isquémico transitorio de origen no cardioembólico, ¿el tratamiento antiagregante reduce el riesgo de nuevos episodios?
- ¿Las combinaciones de dos tratamientos antiagregantes ofrecen un beneficio adicional respecto al tratamiento con un solo antiagregante?
- ¿El tratamiento con anticoagulantes se ha mostrado superior al tratamiento con antiagregantes?

5.10.1. Tratamiento antiagregante

Los antiagregantes han demostrado reducir el riesgo de episodios vasculares como el infarto de miocardio, el ictus o la muerte vascular en pacientes con un alto riesgo vascular en una RS (287 ECA). En concreto, en pacientes con antecedentes de ictus isquémico o AIT, los antiagregantes mostraron una reducción del 25% para nuevos episodios de ictus y un aumento del 20% de los ictus hemorrágicos. Las diferencias absolutas favorecieron el tratamiento antiagregante, con una disminución de cualquier ictus posterior del 2,7%. La reducción absoluta de los episodios vasculares fue del 3,6% (Tabla 18). El mayor volumen de evidencia fue para el uso de aspirina. Las dosis de aspirina de 75 mg a 150 mg al día se mostraron tan eficaces como dosis más altas y presentaron un menor número de efectos adversos, aunque el riesgo de un sangrado grave fue similar. La revisión concluye que no hay suficiente evidencia para considerar cualquier otro tratamiento antiagregante como superior a la aspirina, aunque la mayoría de los estudios fueron de pequeño tamaño[403].

RS de ECA
1++

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Tabla 18. Estimadores de efecto relativo y absoluto para los antiagregantes frente a control en prevención de episodios vasculares en pacientes con alto riesgo vascular[403]

	Efecto relativo (número de eventos)	Efecto absoluto
Episodios vasculares global	-22% (17.207 eventos)	-2,5%
Episodios vasculares en pacientes con ictus/AIT previos	-22% (4.509 eventos)	-3,6%
Ictus isquémicos en pacientes con ictus/AIT previos	-25% (1.780 eventos)	-2,4%
Ictus hemorrágicos en pacientes con ictus/AIT previos	+20% (115 eventos)	+0,08%
Cualquier ictus en pacientes con ictus/AIT previos	-23% (2.807 eventos)	-2,7%

Adaptado de: 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.

La comparación directa entre el clopidogrel y la aspirina se llevó a cabo en el ensayo CAPRIE, que incluyó a más de 19.000 pacientes. En este ECA el clopidogrel (75 mg/d) redujo el riesgo para una variable combinada de ictus isquémico, infarto de miocardio y muerte vascular frente a la aspirina (325 mg/d) en una población con enfermedad vascular previa. La diferencia absoluta del riesgo fue del 0,51% anual. No hubo diferencias entre los dos tratamientos en el subgrupo de pacientes con antecedentes de ictus y las diferencias se debieron principalmente a los pacientes con arteriopatía periférica. La incidencia de efectos adversos fue parecida, mientras que la tolerancia gastrointestinal podría ser mejor para el clopidogrel[586].

ECA
1++

La ticlopidina es un principio activo estructuralmente similar al clopidogrel, que tampoco ha mostrado ser superior a la aspirina y que además presenta efectos adversos frecuentes como diarrea (12%), erupción cutánea o, con menos frecuencia, neutropenia (2%; neutropenia grave <1%)[403, 587, 588].

ECA
1+

Dos ECA evaluaron específicamente la eficacia del triflusal en prevención secundaria de ictus[589, 590]. El ensayo TACIP, que incluyó a 2.113 pacientes con ictus isquémico o AIT previo, no mostró diferencias para una variable combinada de episodios vasculares (entre ellos el ictus) entre triflusal (600 mg/d) y aspirina (325 mg/d). Los

ECA
1++
RS de ECA
1+

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

resultados para los ictus no fatales también fueron parecidos. La incidencia global de episodios hemorrágicos fue significativamente superior para la aspirina (25,2% frente a 16,7%)[589]. Por otra parte, los resultados de un ensayo previo (TAPIRSS) fueron similares[590]. Una RS reciente (4 ECA, 2.994 pacientes) no mostró diferencias entre el tratamiento con triflusal y aspirina (>300 mg/d) para la prevención secundaria de episodios vasculares, incluidos el ictus y el AIT (596 eventos). En pacientes con ictus isquémico o AIT previos, el triflusal se mostró superior a la aspirina para la recurrencia de episodios fatales (253 eventos). El riesgo de episodios hemorrágicos, incluidos los graves, fue inferior para el triflusal, con una reducción absoluta del 1,7%[591].

El beneficio de la introducción de un tratamiento con aspirina (de 160 a 300 mg/d) se produce inmediatamente (durante las primeras 48 horas) tras la sospecha clínica de ictus isquémico, según el análisis conjunto de dos grandes ECA en los que participaron 40.000 pacientes. La reducción de los ictus recurrentes fue del 30% en términos relativos. El 1,5% de los pacientes tratados con aspirina y el 2,3% del grupo control tuvieron un ictus isquémico recurrente (777 eventos), lo que corresponde a una reducción absoluta del 0,7%. Por el contrario, el riesgo de sufrir ictus hemorrágicos o transformación hemorrágica del ictus fue del 1% y del 0,8% para la aspirina y el grupo control, respectivamente. Con todo ello, la aspirina redujo el riesgo de sufrir algún tipo de ictus o muerte en el hospital en 9 de cada 1.000 pacientes. Hay que destacar que en la mayoría de los pacientes se descartó un ictus hemorrágico por neuroimagen antes de seguir con el tratamiento. Los beneficios se observaron ya en las primeras 4 semanas, que fue la duración máxima de los estudios incluidos[592]. ECA 1+

Combinaciones

La estrategia de añadir al tratamiento con aspirina un antiagregante que actúe sobre la agregación plaquetar por una vía distinta podría conferir un beneficio adicional. Dos RS han evaluado la combinación de aspirina a diferentes dosis y dipiridamol en pacientes con antecedentes vasculares. La RS (6 ECA y 7.648 pacientes) más reciente incluyó sólo estudios de prevención secundaria. Las dosis de aspirina (30-1.300 mg/d) y de dipiridamol (150-400 mg/d) fueron variables, así como la presentación farmacéutica, de liberación inmediata o sostenida. La combinación de aspirina y di- RS de ECA 1++

Han transcurrido más de 5 años desde la finalización de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

piridamol, en comparación con aspirina, reduce el riesgo de un nuevo ictus no fatal en un 23% (675 eventos; RR: 0,77; IC 95%: 0,67 a 0,89). Sólo los estudios que usaron el dipiridamol de liberación sostenida (2 ECA) se asociaron a un beneficio significativo para la prevención de nuevos ictus (549 eventos) o de otros episodios vasculares (934 eventos)[593].

Otra RS, sin los resultados del estudio ESPRIT, mostró que la combinación de dipiridamol y aspirina reduce de forma significativa (un 10%) los episodios vasculares en una variable combinada[594]. RS de ECA 1++

El estudio ESPRIT mostró que el tratamiento con dipiridamol de liberación sostenida (400 mg/d) y aspirina, comparado con aspirina sola, reduce un 20% una variable compuesta de muerte de causa vascular, ictus o infarto de miocardio no fatal y episodio hemorrágico mayor (389 eventos; HR: 0,80; IC 95%: 0,66 a 0,98), así como la compuesta de mortalidad de causa vascular e ictus no fatal (303 eventos; HR: 0,78; IC 95%: 0,62 a 0,97) en pacientes con un ictus isquémico o AIT de presunto origen arterial. La cefalea fue una causa frecuente (26%) de abandono del tratamiento con dipiridamol[595]. Adicionalmente, el ensayo ESPRIT comparó la eficacia del tratamiento anticoagulante (INR de 2 a 3) frente a la aspirina (30-325 mg/d) en 1.068 pacientes con antecedentes de ictus isquémico o AIT. El ensayo terminó prematuramente tras conocer los resultados de eficacia de la combinación de dipiridamol y aspirina. El tratamiento anticoagulante no fue superior a la aspirina para reducir el riesgo de episodios vasculares ni para la prevención secundaria de nuevos episodios de ictus isquémicos y se asoció a un mayor riesgo de hemorragias graves[596]. ECA 1+

La combinación de aspirina y clopidogrel se evaluó en dos grandes estudios (CHARISMA y MATCH) en pacientes de alto riesgo vascular o con enfermedad vascular establecida[597, 598]. El tratamiento combinado no fue más eficaz que la aspirina o el clopidogrel en monoterapia y se asoció a un incremento del riesgo de sangrados graves. Sólo una cuarta parte de los pacientes tuvo antecedentes de ictus. Un análisis posterior del estudio CHARISMA mostró una reducción de la variable combinada de muerte vascular, infarto de miocardio e ictus en pacientes con enfermedad vascular establecida (763 eventos; HR: 0,83; IC 95%: 0,72 a 0,96)[599]. ECA 1++

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada.

La eficacia y seguridad del tratamiento a largo plazo del clopidogrel comparada con la combinación de aspirina y dipiridamol se está evaluando en el ensayo PRoFESS (Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes Trial)[600].

Riesgo de sangrado

Un estudio de casos y controles analizó el riesgo de sangrados digestivos para diferentes antiagregantes. La aspirina y la ticlopidina aumentaron el riesgo de sangrado (OR: 4,0; IC 95%: 3,2 a 4,9 y OR: 3,1; IC 95%: 1,8 a 5,1, respectivamente), mientras que el clopidogrel, el dipiridamol o el triflusal no mostraron esta asociación[468].

Estudios casos y controles
2++

5.10.2. Tratamiento anticoagulante

Una RS (5 ECA, 4.076 pacientes) que comparó la eficacia del tratamiento anticoagulante, a diferentes intensidades, con la antiagregación en pacientes con antecedentes de un ictus no cardioembólico, no mostró diferencias en el riesgo de presentar un nuevo episodio. Los anticoagulantes (INR hasta 2,6) no mostraron diferencias con el tratamiento antiagregante para las muertes de origen vascular ni para la mortalidad global. No obstante, el tratamiento anticoagulante intenso (INR 3 a 4,5) se asoció a un aumento significativo de la mortalidad total y los episodios hemorrágicos graves (RR: 9,0; IC 95%: 3,9 a 2,1)[601].

RS de ECA
1++

Resumen de la evidencia

1++	En pacientes de alto riesgo vascular, los antiagregantes (aspirina, clopidogrel y triflusal) reducen el riesgo de episodios vasculares como el ictus, el infarto de miocardio y la muerte vascular[403].
1+	La combinación de aspirina y dipiridamol de liberación sostenida confiere una eficacia adicional frente a la aspirina en monoterapia para la prevención de ictus recurrente u otros episodios vasculares[593].
1++	La combinación de aspirina y clopidogrel no se muestra más eficaz que el tratamiento en monoterapia para la prevención de ictus recurrente y además se asocia a un aumento de sangrados graves[586].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

1++	El tratamiento antiagregante con triflusal ha mostrado una eficacia similar a la aspirina en la prevención secundaria de episodios vasculares, con un menor número de efectos adversos hemorrágicos[589, 590].
1+	El tratamiento con aspirina en las primeras 48 horas tras la sospecha de ictus isquémico se ha mostrado beneficioso[592].
1++	El tratamiento anticoagulante no ha mostrado una eficacia superior a los antiagregantes para reducir la recurrencia de ictus no cardioembólico y además se asocia a un riesgo superior de episodios hemorrágicos[601].

Recomendaciones

A	En pacientes con un ictus isquémico o ataque isquémico transitorio de etiología no cardioembólica se recomienda la antiagregación plaquetaria con aspirina (de 100 a 300 mg/d), la combinación de aspirina y dipiridamol de liberación sostenida (50 y 400 mg/d), el triflusal (600 mg/d) o el clopidogrel (75 mg/d).
A	No se recomienda utilizar la combinación de aspirina y clopidogrel a largo plazo debido al incremento del riesgo de complicaciones hemorrágicas.
A	En pacientes con un ictus isquémico o ataque isquémico transitorio no se recomienda utilizar el tratamiento con anticoagulantes de forma sistemática para la prevención de ictus recurrentes.
A	Se recomienda iniciar el tratamiento con aspirina durante las primeras 48 horas de la sospecha clínica de ictus isquémico y tras descartar un ictus de tipo hemorrágico.
✓	En el caso de presentar ictus recurrentes a pesar de un tratamiento antiagregante correcto se deben revisar concienzudamente las causas subyacentes y priorizar el control de los factores de riesgo.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

5.11. Trombosis de venas cerebrales

Preguntas para responder:

- En pacientes con trombosis de venas cerebrales, ¿el tratamiento anticoagulante reduce el riesgo de nuevos episodios?
- ¿Cuál es la duración óptima del tratamiento anticoagulante?

La trombosis de venas cerebrales es una causa poco frecuente de ictus. La incidencia en adultos es poco conocida, dado que no hay estudios epidemiológicos de base poblacional que respondan a esta pregunta. La presentación más frecuente es en adultos jóvenes, mayoritariamente en mujeres en una razón de 3 hombres por cada 10 mujeres afectadas[602]. En niños, se estima una incidencia de entre 6 y 7 casos por millón, la mitad de ellos neonatos[603]. El diagnóstico a menudo se ve dificultado o se hace tardíamente a causa del amplio espectro de signos y síntomas clínicos que pueden incluir cefalea, déficits neurológicos focales, convulsiones, alteraciones en el nivel de conciencia, hipertensión intracraneal o papiledema, entre otros. Aunque el diagnóstico principal es la neuroimagen, a menudo muestra lesiones no específicas[604].

Estudios observacionales 2+

Hay una serie de factores que se han asociado a una mayor incidencia de trombosis de venas cerebrales, como ciertas trombofilias congénitas o adquiridas (mutaciones congénitas del factor de la coagulación V de Leiden), el embarazo y puerperio, la toma de anticonceptivos orales y ciertas infecciones en zonas cercanas a los senos cerebrales, aunque en la mayoría de los casos es de etiología multifactorial y es posible identificar más de un factor[306].

Estudios observacionales 2++

El objetivo del tratamiento inicial con anticoagulantes es recanalizar el seno o la vena trombosada además de evitar la recurrencia o futuros episodios de trombosis en otros territorios. El tratamiento con anticoagulantes, además, es controvertido debido a que la trombosis de venas cerebrales puede evolucionar hacia un ictus hemorrágico de forma espontánea[605]. Se han localizado tres ECA que han evaluado el tratamiento con heparina no fraccionada o de bajo peso molecular tras el diagnóstico de trombosis de venas y senos cerebrales[606-608]. Una RS mostró los resultados conjuntos de dos de ellos para un total de 79 pacientes[609]. No hubo diferencias entre el tratamiento con heparina y placebo para el

ECA 1++/1+

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada.

desenlace de muerte o dependencia a los 3 meses, aunque el número de eventos fue muy escaso. Se registraron siete muertes en el grupo que recibió placebo y dos en el grupo de tratamiento activo. Ninguno de los dos estudios evaluó adecuadamente los nuevos casos de tromboembolismo. No obstante, se registraron dos probables casos, ambos en el grupo control.

No se han localizado estudios aleatorizados que evalúen la eficacia del tratamiento con anticoagulantes orales, mientras que dos RS de estudios observacionales no mostraron una evidencia concluyente para el uso de la trombólisis[610, 611].

RS de estudios observacionales

2+

El estudio ISCVT, de tipo observacional, mostró los resultados en 624 pacientes con trombosis de venas y senos cerebrales con un seguimiento de 16 meses. Un 2,2% de los pacientes tuvo un nuevo episodio de trombosis de venas cerebrales, mientras que un 4,3% de los pacientes sufrió otro tipo de episodio troemboembólico. Más de la mitad de los pacientes con nuevos episodios no seguía un tratamiento con anticoagulantes. La duración media del tratamiento anticoagulante fue de 7,7 meses. Este mismo estudio sugirió como factores de mal pronóstico en el momento del diagnóstico el estado alterado del nivel de conciencia (cierto grado de coma) y la presencia de trombosis en otros territorios venosos profundos[605].

Estudios de cohortes

2+

La duración óptima del tratamiento con anticoagulantes es desconocida. En pacientes mayores de 65 años, la probabilidad de episodios trombóticos es superior, lo cual empeora el pronóstico[612].

Otras guías han abordado con detalle el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con trombosis de venas y senos cerebrales[613].

Resumen de la evidencia

2+	La trombosis de venas cerebrales puede ser causa, poco frecuente, de ictus isquémicos e ictus hemorrágicos recurrentes[602-604].
1++/1+	El tratamiento anticoagulante, inicialmente con heparina y posteriormente con anticoagulantes orales, parece ser beneficioso, aunque la evidencia es muy limitada[606-608].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Recomendaciones

D	En pacientes que han sufrido una trombosis de venas cerebrales se recomienda el tratamiento inicial con heparina y posteriormente con anticoagulantes orales durante un período de 3 a 6 meses.
D	En pacientes afectos de trombofilias congénitas o adquiridas y en pacientes mayores de 65 años o con otros factores que favorezcan los fenómenos trombóticos se sugiere el tratamiento con anticoagulantes orales hasta 12 meses.

5.12. Tratamiento antitrombótico tras una hemorragia intracerebral

Pregunta para responder:

- ¿Cuál es la actitud terapéutica que hay que adoptar en un paciente que presenta una hemorragia intracerebral durante el tratamiento con antitrombóticos?

El uso de antitrombóticos (antiagregantes o anticoagulantes) en pacientes que han sufrido una HIC es una situación clínica compleja. La mayor parte de la evidencia proviene de series de casos de pacientes que recibían un tratamiento anticoagulante debido a una prótesis valvular cardiaca mecánica o para el tratamiento de una fibrilación auricular y sufrieron una HIC. El manejo detallado de esta situación ha sido objeto de otras GPC[237].

El tratamiento anticoagulante, aun dentro de un objetivo de INR terapéutico de entre 2 y 3, comporta un riesgo 2 veces superior de presentar una HIC. La incidencia de esta complicación se estima aproximadamente en un 0,3% al año[365,614]. De manera similar, el tratamiento con antiagregantes puede aumentar el riesgo de una HIC hasta un 80%[615]. La Tabla 19 muestra las incidencias de HIC en diferentes condiciones clínicas[616].

ECA
RS de ECA
1++

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Tabla 19. Riesgos absolutos de HIC[616]

Población general (edad media: 70 años)	0,15% anual
Aspirina (cualquier dosis)	
- Fibrilación auricular	0,2% anual
- Enfermedad cerebrovascular	0,3% anual
Aspirina más clopidogrel	
- Fibrilación auricular	0,3% anual
- Enfermedad cerebrovascular	0,4% anual
Anticoagulación (INR 2,5)	
- Fibrilación auricular	0,3%-0,6% anual
- Enfermedad cerebrovascular	0,4%-1,0% anual
Anticoagulación (INR 2,5) más aspirina	0,5%-1,0% anual

Adaptado de: Hart RG, Tonarelli SB, Pearce LA. *Avoiding central nervous system bleeding during antithrombotic therapy: recent data and ideas.* Stroke: 2005;36:1588-93.

Hay situaciones en las que el riesgo de presentar una HIC durante el tratamiento con anticoagulantes se ve aumentado, como en el caso de edad avanzada (generalmente >75 años), presión arterial elevada (PAS>160 mmHg), ictus previos o intensidad de la anticoagulación[617-619].

Estudios observacionales
2++/2+

5.12.1. Uso de anticoagulantes

Aunque no hay datos sobre la eficacia y seguridad de la retirada del tratamiento anticoagulante, en la práctica clínica habitual, en un paciente que presenta una HIC o una HSA, el tratamiento anticoagulante se suspende con el objetivo de normalizar los valores de INR lo antes posible, además de iniciar un tratamiento con inhibidores de la heparina o con vitamina K[237].

Opiniones de expertos
4

Varias series de casos han descrito la evolución clínica tras la retirada del tratamiento anticoagulante. El riesgo de presentar un ictus isquémico u otro episodio de tipo embólico durante el período de retirada de la anticoagulación (entre 10 y 20 días) es, en principio, relativamente bajo. Así, en una serie de casos con 28 pacientes con prótesis valvular cardiaca de tipo mecánico, no se describió ningún episodio embólico tras un período de 2 semanas sin tratamiento anticoagulante[620]. En otra serie de casos de 141 pacientes con HIC, el riesgo de presentar un ictus isquémico dependió de la indicación de la anticoagulación. En pacientes con válvula cardiaca

Series de casos
3

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada.

protésica el riesgo fue del 2,9%, con fibrilación auricular y antecedentes de ictus embólico, del 2,6% y, finalmente, del 4,8% en pacientes con antecedentes de ictus isquémico o AIT[621].

Un análisis de decisión evaluó la actitud que había que adoptar tras una HIC en pacientes que presentaban indicación de tratamiento anticoagulante, en concreto una fibrilación auricular. El estudio concluye que no se puede recomendar el tratamiento anticoagulante tras una HIC a no ser que exista un riesgo elevado de ictus isquémico, superior al 6,5% en un año. La aspirina es preferible en los casos en los que el riesgo de ictus isquémico es inferior al 6,5% anual[622]. Los resultados serían aplicables en aquellos casos en los que la HIC ha sido causada por un tratamiento anticoagulante previo como otras causas de HIC.

Estudios observacionales
2+

5.12.2. Uso de antiagregantes

Una RS (9 ECA, 2.043 pacientes) que evaluó la seguridad del tratamiento antiagregante tras sufrir una HIC o una HSA mostró que el tratamiento antiagregante no aumenta el riesgo de un nuevo episodio. De todos modos el estudio presenta ciertas limitaciones. En los ensayos incluidos para la estimación del riesgo de recurrencia de una HSA, los pacientes recibieron mayoritariamente tratamiento quirúrgico por un aneurisma. Por otro lado, hay que tener en cuenta que a más de la mitad de los pacientes se les suspendió el tratamiento antiagregante tras el diagnóstico de HIC[623].

RS de ECA
1-

5.12.3. Uso de heparinas de bajo peso molecular

La trombosis venosa profunda y los embolismos pulmonares son una causa de morbimortalidad en pacientes que han sufrido una HIC. Para evitar esta complicación, una de las opciones terapéuticas existentes son las heparinas de bajo peso molecular, aunque debe considerarse el riesgo de sangrado. Un ECA realizado en un escaso número de pacientes mostró que la introducción de heparinas de bajo peso molecular después de los 2 primeros días de una HIC redujo de forma significativa las complicaciones trombóticas frente a un inicio más tardío. No hubo un aumento de los resangrados en ninguno de los grupos[624].

ECA
1-

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Resumen de la evidencia

2+	El riesgo de presentar una hemorragia intracerebral durante un tratamiento anticoagulante es superior en ciertas situaciones clínicas, como edad avanzada, presión arterial elevada, ictus previos o intensidad de la anticoagulación[617-619].
2+	El riesgo de iniciar un tratamiento anticoagulante tras una hemorragia intracerebral supera, en general, a los beneficios en aquellos pacientes que no presentan un riesgo muy elevado de episodios isquémicos de tipo embólico[620-622].
4	La decisión de iniciar o reestablecer el tratamiento anticoagulante debe individualizarse considerando el riesgo de una nueva hemorragia intracerebral[207].

Recomendaciones

B	No se recomienda introducir de forma generalizada el tratamiento anticoagulante o antiagregante tras una hemorragia intracerebral.
✓	En pacientes que requieran un tratamiento anticoagulante por alguna condición previa, el reestablecimiento del tratamiento antitrombótico debe valorarse de manera individual.
C	Se debe considerar el tratamiento anticoagulante después de 7 a 10 días de una hemorragia intracerebral sólo en pacientes con un riesgo muy elevado (>6,5% al año) de presentar un ictus isquémico.
C	Se debe considerar el tratamiento con heparinas de bajo peso molecular transcurridos 2 días de una hemorragia intracerebral con el objetivo de reducir el riesgo de trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar.
C	En pacientes que tras una hemorragia intracerebral presentan indicación para un tratamiento antitrombótico y en los que no se considera el tratamiento anticoagulante, el tratamiento con antiagregantes es una alternativa.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Anexo 1. Niveles de evidencia científica y grados de recomendación

Niveles de evidencia

1++	Metanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1+	Metanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgo.
1-	Metanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgo.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos, como informes de casos, series de casos o estudios descriptivos.
4	Opinión de expertos.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Grados de recomendación

A	Al menos un metanálisis, RS o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía, o un volumen de evidencia compuesta por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos.
B	Un volumen de evidencia compuesta por estudios clasificados como 2++, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos, o evidencia extrapolada desde estudios clasificados como 1++ o 1+.
C	Un volumen de evidencia compuesta por estudios clasificados como 2+ directamente aplicables a la población diana de la guía que demuestran gran consistencia entre ellos, o evidencia extrapolada desde estudios clasificados como 2++.
D	Evidencia de nivel 3 o 4, o evidencia extrapolada desde estudios clasificados como 2+.

Buena práctica clínica

✓*	Práctica recomendada basada en la experiencia clínica y el consenso del equipo redactor.

* En ocasiones el Grupo de trabajo se percata de algún aspecto práctico importante que se quiere remarcar para el que no existe, probablemente, ninguna evidencia que lo soporte.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Anexo 2. Tablas para el cálculo del riesgo vascular (SCORE y REGICOR)*

Tabla SCORE de riesgo a los 10 años de enfermedad cardiovascular mortal en las regiones de Europa de bajo riesgo por sexo, edad, presión arterial sistólica (PAS), colesterol total y tabaquismo.

Colesterol total en mg/dl (mmol/l)

Presión arterial sistólica (mmHg)	MUJERES										EDAD	HOMBRES									
	No fumadoras					Fumadoras						No fumadores					Fumadores				
180	4	5	6	6	7	9	9	11	12	14	65 años	8	9	10	12	14	15	17	20	23	25
160	3	3	4	4	6	6	6	7	8	10		9	6	7	8	10	10	12	14	16	19
140	2	2	2	3	3	4	4	5	6	7		4	5	5	6	7	7	8	9	11	13
120	1	1	2	2	2	3	3	3	4	4		2	3	3	4	5	5	5	6	8	9
180	3	3	3	3	3	5	5	6	7	8	60 años	5	6	7	8	9	10	11	13	15	18
160	2	2	2	2	3	3	4	4	5	6		3	4	5	5	6	7	8	9	11	13
140	1	1	1	2	2	2	2	3	3	4		2	3	3	4	4	5	5	6	7	9
120	1	1	1	1	1	1	2	2	2	3		2	2	2	3	3	3	4	4	5	6
180	1	1	2	2	2	3	3	3	4	4	55 años	3	4	4	5	6	6	7	8	10	12
160	1	1	1	1	1	2	2	2	3	3		2	2	3	3	4	4	5	8	7	8
140	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2		1	2	2	2	3	3	3	4	5	6
120	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1		1	1	1	2	2	2	2	3	3	4
180	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	50 años	2	2	3	3	4	4	4	5	6	7
160	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1		1	1	2	2	2	2	3	3	4	5
140	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1		1	1	1	1	2	2	2	2	3	3
120	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1		1	1	1	1	1	1	1	2	2	2
180	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	40 años	0	1	1	1	1	1	1	1	2	2
160	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0	1	1	1	1	1	1	1
140	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0	1	1	1	1
120	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
mg/dl	154	193	232	270	309	154	193	232	270	309		154	193	232	270	309	154	193	232	270	309
mmol/l	4	5	6	7	8	4	5	6	7	8		4	5	6	7	8	4	5	6	7	8

* Reproducido de la versión original de *European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice.* Versión resumida (European Heart Journal 2007;28:2375-414) y texto completo [(European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation 2007;14[suppl 2]:S1-S113), (Rev Esp Cardiol. 2008;61[1]:e1-e49)]. Reproducido con el permiso de la European Society of Cardiology. © 2007 ESC.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Tabla REGICOR de riesgo a los 10 años de enfermedad coronaria (mortal o no) para hombres por edad, presión arterial sistólica (PAS), colesterol total en mg/dl (mmol/l) y tabaquismo.

HOMBRES

Presión arterial (mmHg)	No Fumadores					EDAD	Fumadores					Presión arterial (mmHg)
≠ 160/100	5	8	10	13	15	65-74 años	7	13	15	19	23	≠ 160/100
140-159/90-99	4	7	9	12	14		7	12	14	19	21	140-159/90-99
130-139/85-89	3	6	7	9	11		5	10	11	15	17	130-139/85-89
120-129/80-84	2	5	5	7	8		4	7	9	12	14	120-129/80-84
<120/80	3	5	5	7	8		4	7	9	12	13	<120/80
≠ 160/100	3	5	6	8	10	55-64 años	5	8	10	13	15	≠ 160/100
140-159/90-99	3	5	6	8	9		4	8	9	12	14	140-159/90-99
130-139/85-89	2	4	5	6	7		4	6	7	10	11	130-139/85-89
120-129/80-84	2	3	4	5	5		3	5	6	8	9	120-129/80-84
<120/80	2	3	4	5	5		3	5	6	8	9	<120/80
≠ 160/100	2	3	4	5	6	45-54 años	3	5	6	9	10	≠ 160/100
140-159/90-99	2	3	4	5	6		3	5	6	8	9	140-159/90-99
130-139/85-89	2	3	3	4	5		2	4	5	6	7	130-139/85-89
120-129/80-84	1	2	2	3	4		2	3	4	5	6	120-129/80-84
<120/80	1	2	2	3	4		2	3	4	5	6	<120/80
≠ 160/100	1	2	3	4	4	35-44 años	2	4	4	6	6	≠ 160/100
140-159/90-99	1	2	3	3	4		2	3	4	5	6	140-159/90-99
130-139/85-89	1	2	2	3	3		2	3	3	4	5	130-139/85-89
120-129/80-84	1	2	2	2	2		1	2	3	3	4	120-129/80-84
<120/80	1	2	2	2	2		1	2	3	3	4	<120/80
mmol/l	<4,1	4,7	5,7	6,7	≠ 7,2		<4,1	4,7	5,7	6,7	≠ 7,2	
mg/dl	<160	180	220	260	≠ 280		<160	180	220	260	≠ 280	

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Tabla REGICOR de riesgo a los 10 años de enfermedad coronaria (mortal o no) para mujeres por edad, presión arterial sistólica (PAS), colesterol total en mg/dl (mmol/l) y tabaquismo.

MUJERES

Presión arterial (mmHg)	No Fumadoras					EDAD	Fumadoras					Presión arterial (mmHg)
≠ 160/100	5	6	8	8	10	65-74 años	6	8	10	10	12	≠ 160/100
140-159/90-99	4	5	6	6	8		5	7	8	8	11	140-159/90-99
130-139/85-89	3	4	5	5	6		4	5	6	7	9	130-139/85-89
120-129/80-84	3	4	5	5	6		4	5	6	7	9	120-129/80-84
<120/80	2	3	3	3	4		3	3	4	4	5	<120/80
≠ 160/100	5	6	8	8	10	55-64 años	6	8	10	10	13	≠ 160/100
140-159/90-99	4	5	6	6	8		5	7	8	8	11	140-159/90-99
130-139/85-89	3	4	5	5	6		4	5	6	7	9	130-139/85-89
120-129/80-84	3	4	5	5	6		4	5	6	7	9	120-129/80-84
<120/80	2	3	3	3	4		3	3	4	4	5	<120/80
≠ 160/100	3	4	5	5	7	45-54 años	4	5	6	7	9	≠ 160/100
140-159/90-99	3	3	4	4	5		4	4	5	5	7	140-159/90-99
130-139/85-89	2	3	3	3	4		3	4	4	4	6	130-139/85-89
120-129/80-84	2	3	3	3	4		3	4	4	4	6	120-129/80-84
<120/80	2	2	2	2	3		2	2	3	3	4	<120/80
≠ 160/100	2	1	2	2	2	35-44 años	2	2	2	3	3	≠ 160/100
140-159/90-99	1	2	2	2	2		2	2	2	2	3	140-159/90-99
130-139/85-89	1	1	2	2	2		1	2	2	2	2	130-139/85-89
120-129/80-84	1	1	2	2	2		1	2	2	2	2	120-129/80-84
<120/80	1	1	1	1	1		1	1	1	1	2	<120/80
mmol/l	<4,1	4,7	5,7	6,7	≠ 7,2		<4,1	4,7	5,7	6,7	≠ 7,2	
mg/dl	<160	180	220	260	≠ 280		<160	180	220	260	≠ 280	

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Tabla REGICOR de riesgo a los 10 años de enfermedad coronaria (mortal o no) para hombres diabéticos por edad, presión arterial sistólica (PAS), colesterol total en mg/dl (mmol/l) y tabaquismo.

HOMBRES DIABÉTICOS

Presión arterial (mmHg)	No Fumadores					EDAD	Fumadores					Presión arterial (mmHg)
♯ 160/100	7	12	14	20	21	65-74 años	11	19	22	29	33	♯ 160/100
140-159/90-99	6	11	13	17	20		10	18	21	27	31	140-159/90-99
130-139/85-89	5	9	10	14	16		8	14	17	22	25	130-139/85-89
120-129/80-84	4	7	8	11	12		6	11	13	17	20	120-129/80-84
<120/80	4	7	8	11	12		6	11	13	17	20	<120/80
♯ 160/100	4	8	9	12	14	55-64 años	7	12	15	20	22	♯ 160/100
140-159/90-99	4	7	8	11	13		6	11	13	18	20	140-159/90-99
130-139/85-89	3	6	7	9	10		5	9	11	14	17	130-139/85-89
120-129/80-84	3	4	5	7	8		4	7	8	11	13	120-129/80-84
<120/80	3	4	5	7	8		4	7	8	11	13	<120/80
♯ 160/100	3	5	6	8	9	45-54 años	4	8	9	13	15	♯ 160/100
140-159/90-99	3	5	5	7	8		4	7	9	12	13	140-159/90-99
130-139/85-89	2	4	4	6	7		3	6	7	9	11	130-139/85-89
120-129/80-84	2	3	3	5	5		3	5	5	7	8	120-129/80-84
<120/80	2	3	3	5	5		3	5	5	7	8	<120/80
♯ 160/100	2	3	4	5	6	35-44 años	3	5	6	8	9	♯ 160/100
140-159/90-99	2	3	4	5	5		3	5	6	8	9	140-159/90-99
130-139/85-89	2	3	3	4	4		2	4	5	6	7	130-139/85-89
120-129/80-84	1	2	2	3	3		2	3	4	5	5	120-129/80-84
<120/80	1	2	2	3	3		2	3	4	5	5	<120/80
mmol/l	<4,1	4,7	5,7	6,7	♯ 7,2		<4,1	4,7	5,7	6,7	♯ 7,2	
mg/dl	<160	180	220	260	♯ 280		<160	180	220	260	♯ 280	

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Tabla REGICOR de riesgo a los 10 años de enfermedad coronaria (mortal o no) para mujeres diabéticas por edad, presión arterial sistólica (PAS), colesterol total en mg/dl (mmol/l) y tabaquismo.

MUJERES DIABÉTICAS

Presión arterial (mmHg)	No Fumadoras					EDAD	Fumadoras					Presión arterial (mmHg)
≠ 160/100	8	11	13	13	17	65-74 años	11	14	17	17	22	≠ 160/100
140-159/90-99	7	9	11	11	14		9	12	14	14	19	140-159/90-99
130-139/85-89	6	7	8	9	11		7	9	11	11	15	130-139/85-89
120-129/80-84	6	7	8	9	11		7	9	11	11	15	120-129/80-84
<120/80	3	4	5	5	7		4	6	7	7	9	<120/80
≠ 160/100	8	11	13	13	17	55-64 años	11	14	17	17	22	≠ 160/100
140-159/90-99	7	9	11	11	14		9	12	14	14	19	140-159/90-99
130-139/85-89	6	7	8	9	11		7	9	11	11	15	130-139/85-89
120-129/80-84	6	7	8	9	11		7	9	11	11	15	120-129/80-84
<120/80	3	4	5	5	7		4	6	7	7	9	<120/80
≠ 160/100	5	7	8	9	11	45-54 años	7	9	11	11	15	≠ 160/100
140-159/90-99	5	6	7	7	9		6	7	9	10	12	140-159/90-99
130-139/85-89	4	5	5	6	7		5	6	7	7	10	130-139/85-89
120-129/80-84	4	5	5	6	7		5	6	7	7	10	120-129/80-84
<120/80	2	3	3	4	5		3	4	4	5	6	<120/80
≠ 160/100	2	3	3	4	5	35-44 años	2	4	4	5	6	≠ 160/100
140-159/90-99	2	2	3	3	4		2	3	4	4	5	140-159/90-99
130-139/85-89	2	2	2	2	3		2	2	3	3	4	130-139/85-89
120-129/80-84	2	2	2	2	3		2	2	3	3	4	120-129/80-84
<120/80	1	1	2	2	2		1	2	2	2	2	<120/80
mmol/l	<4,1	4,7	5,7	6,7	≠ 7,2		<4,1	4,7	5,7	6,7	≠ 7,2	
mg/dl	<160	180	220	260	≠ 280		<160	180	220	260	≠ 280	

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Anexo 3. Abreviaturas

%: porcentaje
AFL: anticuerpos antifosfolípidos
AIT: ataque isquémico transitorio
ARA II: antagonistas de la angiotensina II
CAS: *stent* carotídeo
CCAA: comunidades autónomas
CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades
cm^2: centímetro cuadrado
cm^3: centímetro cúbico
DARE: Database of Abstracts of Reviews of Effects
EAC: endarterectomía carotídea
ECA: ensayo clínico aleatorizado
ECST: European Carotid Surgery Trial
EM: estenosis mitral
FDA: Food and Drug Administration
g/d: gramos al día
GBA: glucemia basal alterada
GPC: Guía de práctica clínica
h: hora
HDL: lipoproteínas de alta densidad
HIC: hemorragia intracerebral
HMG-CoA: Hidroximetil Glutaril Coenzima A reductasa
HR: *hazard ratio*
HSA: hemorragia subaracnoidea
HTA: hipertensión arterial
IC: intervalo de confianza
IDR: *incidence density ratio*
IECA: inhibidores del enzima convertidor de angiotensina
IMC: índice de masa corporal
INR: ratio internacional normalizada
kg/m^2: kilogramos por metro cuadrado

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

LDL: lipoproteínas de baja densidad
Lp(a): lipoproteína A
LSD: dietilamida del ácido lisérgico
MDMA: metilenodioximetanfetamina
mg/dl: miligramos por decilitro
mg: miligramos
ml: mililitro
mmHg: milímetros de mercurio
mm: milímetros
mmol/l: milimol por litro
μg: microgramos
MSC: Ministerio de Sanidad y Consumo
MTHFR: metilentetrahidrofolato reductasa
NASCET: North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
NICE: National Institute for Clinical Excellence
NNT: número necesario para tratar
OMS: Organización Mundial de la Salud
OR: *odds ratio* (oportunidad relativa)
PAD: presión arterial diastólica
PAS: presión arterial sistólica
PVM: prolapso de la válvula mitral
RAR: reducción absoluta del riesgo
REGICOR: Registre Gironí del COR
RR: riesgo relativo
RRR: reducción relativa del riesgo
RS: revisión sistemática
SAF: síndrome antifosfolipídico
SCORE: Systematic Coronary Risk Evaluation
SIGN: Scottish Intercollegate Guidelines Network
SNS: Sistema Nacional de Salud
TAG: tolerancia alterada a la glucosa
TH: terapia hormonal
UBE: unidades de bebida estándar

Han transcurrido más de cinco años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Anexo 4. Declaración de intereses

La declaración de intereses de los autores y los revisores se ha llevado a cabo mediante un formulario predefinido incluido en el manual metodológico del SNS[17].

Autores

Sònia Abilleira Castells, Pablo Alonso Coello, Eugenio Marañón Fernández, Esther Sancristóbal Velasco e Ivan Solà Arnau han declarado ausencia de conflictos de intereses.

José Álvarez Sabin ha recibido financiación para participar en diversos ensayos clínicos y asistir a congresos y honorarios como ponente en congresos de especialidad. Pedro Armario García ha recibido honorarios como ponente en congresos de especialidad por parte de las sociedades Española y Catalana de Hipertensión. Enrique Arrieta Antón ha recibido honorarios para publicaciones y como ponente en congresos de especialidad por parte de GlaxoSmith-Kline y MSD. Francesc Xavier Borras Pérez ha recibido honorarios como ponente de un curso de electrocardiografía por parte de Esteve. Antonio Gil Núñez ha recibido financiación para participar en varios ensayos clínicos y asistir a congresos y honorarios como ponente en congresos de especialidad. Juan Carlos Martí Canales ha recibido honorarios como consultor por parte de Pfizer y Novartis y financiación diversa como ponente. Ana Morales Ortiz ha recibido financiación para asistir a congresos de especialidad y honorarios como ponente por parte de sociedades científicas e industria farmacéutica. Juan Carlos Reverter Calatayud ha recibido becas de investigación por parte de diversas sociedades científicas y honorarios como ponente en congresos de especialidad. David Rigau Comas ha trabajado como empleado en Uriach y Salvat.

Revisores

Antònia Agustí Escassany, Jaume Campdelacreu i Fumadó, Pere Cardona Portela, Meritxell Davins Riu, Jaime Félix Dilme Muñoz, Eduard Diogène Fadini, Joaquim Enseñat Nora, José Román Escudero Rodríguez, Arritxu Etxebarria Aguirre, José Bernardo Escribano Soriano, Ignacio Ferreira González, Luis Javier García Frade, Itziar Pérez Irazusta, Gaietà Permanyer Miralda, Teresa Puig Reixach y Rafael Rotaeche García han declarado ausencia de conflictos de interés.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Pedro Aranda Lara ha recibido financiación para participar en varios ensayos clínicos y asistir a congresos y honorarios como ponente en congresos de especialidad. Carles Brotons Cuixart ha recibido financiación diversa para asistir a congresos de especialidad. Luis Castilla Guerra ha recibido financiación para asistir a congresos de especialidad. Álvaro Cervera Álvarez ha recibido financiación para asistir a congresos de especialidad por parte de Sanofi y a cursos por parte de la Sociedad Española de Neurología. Alejandro de la Sierra Iserte ha recibido financiación diversa para asistir a congresos de especialidad y programas educativos y honorarios como ponente en congresos de especialidad y como consultor. María del Carmen Fernández Moreno ha recibido financiación para asistir a congresos de especialidad. María Dolores Jiménez Hernández ha recibido financiación diversa por parte de sociedades científicas e industria farmacéutica para participar en varios ensayos clínicos y honorarios como ponente y como consultora. Emilio Luengo Fernández ha recibido financiación diversa para asistir a congresos de especialidad y honorarios como ponente y consultor por parte de MSD. José Luis Llisterri Caro ha recibido financiación para asistir a congresos y honorarios como ponente en congresos de especialidad. José Francisco Maestre Moreno ha recibido financiación para asistir a congresos de especialidad por parte de Sanofi, Pfizer, Merk, Bristol y Uriach, a programas educativos por parte de Boheringer, Sanofi, y honorarios como ponente por parte de Sanofi y Uriach y como consultor por parte de Sanofi y Uriach. Antonio Maiques Galán ha recibido financiación para asistir a congresos y honorarios como ponente en congresos de especialidad por parte de Novartis, Pfizer, MSD y como consultor. Cristina Sierra Benito ha recibido honorarios como ponente por parte de las sociedades Española y Catalana de Hipertensión. Maria Dolors Tàssies Penella ha recibido financiación para asistir a congresos de especialidad por parte de Leo y obtuvo una ayuda para la financiación de un proyecto de investigación por parte de la Fundación MAPFRE.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y aún no ha sido revisada.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Bibliografía

1. World Health Organization, Preventing chronic diseases: a vital investment; 2005 [consultado el 19 de marzo de 2008]. Disponible en: http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/full_report.pdf
2. The European Stroke Initiative Committee and the EUSI Writing Committee. European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management. Update 2003. Cerebrovasc Dis. 2003;16:311-337.
3. Strong K, Mathers C, Bonita R. Preventing stroke: saving lives around the world. Lancet Neurol. 2007;6(2):182-7.
4. Horton R. Chronic diseases: the case for urgent global action. Lancet. 2007;370(9603):1881-2.
5. Stroke-prevention is better than cure. Lancet. 2007;369:247.
6. Wolfe CD, Giroud M, Kolomisky-Rabas P, Dundas R, Lemesle M, Heuschmann P, et al. Variations in stroke incidence and survival in 3 areas of Europe. European Registries of Stroke (EROS) Collaboration. Stroke. 2000;31(9):2074-9.
7. López-Pousa S, Vilalta J, Llinás J. Incidencia de la enfermedad vascular cerebral en España: estudio en un área rural de Girona. Rev Neurol. 1995;23:1074-80.
8. Caicoya M, Rodríguez T, Lasheras C, Cuello R, Corrales C, Blázquez B. Incidencia del accidente cerebrovascular en Asturias: 1990-1991. Rev Neurol. 1996;24:806-11.
9. Díaz-Guzmán J, Egido J, Abilleira S, Barberá G, Gabriel R, en representación del grupo Proyecto Ictus (GEECV) de la Sociedad Española de Neurología. Incidencia del ictus en España: datos preliminares crudos del estudio Ibericitus. Neurología. 2007;22(9):605.
10. Aymerich N, Zandio B, Martín M, Muruzábal J, Delgado G, Gállego J, et al. Incidencia de ictus y mortalidad precoz en la comarca de Pamplona. Neurología. 2007;22(9):603.
11. Marrugat J, Arboix A, García-Eroles L, Salas T, Vila J, Castell C, et al. The estimated incidence and case fatality rate of ischemic and hemorrhagic cerebrovascular disease in 2002 in Catalonia. Rev Esp Cardiol. 2007;60(6):573-80.
12. Sempere AP, Duarte J, Cabezas C, Clavería LC. Incidence of transient ischemic attacks and minor ischemic strokes in Segovia, Spain. Stroke. 1996;27:667-71.
13. Encuesta Nacional de Morbilidad Hospitalaria. INE 2005. [consultado el 19 de marzo de 2008]. Disponible en: http://www.ine.es

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

14. Ministerio de Sanidad y Consumo. Estrategia en Cardiopatía Isquémica del Sistema Nacional de Salud. Madrid (España): Ministerio de Sanidad y Consumo; Centro de Publicaciones; 2006.
15. [Informe MSC Desigualdades 2006] Desigualdades de mortalidad en las comunidades autónomas entre 1981 y 2002. Observatorio de Salud de la Mujer. Dirección General de la Agencia de Calidad del Sistema Nacional de Salud. Secretaría General de Sanidad. Ministerio de Sanidad y Consumo; 2006.
16. López-Abente G, Ramis R, Pollán M, Aragonés N, Pérez-Gómez B, Gómez-Barroso D, et al. Atlas municipal de mortalidad por cáncer en España, 1989-1998. Madrid (España): Instituto de Salud Carlos III; 2006.
17. Grupo de trabajo sobre GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS; 2007. Guías de práctica clínica en el SNS: I+CS Nº 2006/0I.
18. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2007;14. Suppl 2:S1-113.
19. Kjeldsen SE, Julius S, Hedner T, Hansson L. Stroke is more common than myocardial infarction in hypertension; analysis based on 11 major randomized trials. Blood Press. 2001;10:190-2.
20. Masana Ll. ¿Qué tablas de riesgo cardiovascular debemos utilizar? Rev Esp Cardiol 2007;60(7):690-2.
21. Wang TJ, Gona P, Larson MG, Tofler GH, Levy D, Newton-Cheh C, et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. N Engl J Med. 2006;355:2631-9.
22. Anderson KM, Wilson PWF, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile: A statement for health professionals. Circulation 1991;83:356-62.
23. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cordon F, et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. Rev Esp Cardiol. 2003;56:253-61.
24. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J. 2003;24:987-1003.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

25. Brindle P, Beswick A, Fahey T, Ebrahim S. Accuracy and impact of risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease: a systematic review. Heart. 2006;92(12):1752-9.
26. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: The Framingham Heart Study. Circulation. 2008;117:743-53.
27. Marrugat J, Subirana I, Comin E, Cabezas C, Vila J, Elosua R, et al. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA study. J Epidemiol Community Health. 2007; 61:40-7.
28. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J. 2003;24(11):987-1003.
29. Comín E, Solanas P, Cabezas C, Subirana I, Ramos R, et al. Rendimiento de la estimación del riesgo cardiovascular en España utilizando distintas funciones. Rev Esp Cardiol. 2007;60:693-702.
30. Sans S, Fitzgerald AP, Royo D, Conroy R, Graham I. Calibración de la tabla SCORE de riesgo cardiovascular para España. Rev Esp Cardiol. 2007;60:476-85.
31. Buitrago F, Cañón L, Díaz N, Cruces E, Bravo B, Pérez I. Comparación entre la tabla del SCORE y la función Framingham-REGICOR en la estimación del riesgo cardiovascular en una población urbana seguida durante 10 años. Med Clin (Barc). 2006;127:368-73.
32. Fornasini M, Brotons C, Sellarès J, Martínez M, Galán ML, Sáenz I, et al. Consequences of using different methods to assess cardiovascular risk in primary care. Fam Pract. 2005;23:28-33.
33. Grover SA, Lowensteyn I, Joseph L, Kaouache M, Marchand S, Coupal L, et al. Patient Knowledge of Coronary Risk Profile Improves the Effectiveness of Dyslipidemia Therapy. The CHECK-UP Study: A Randomized Controlled Trial. Arch Intern Med. 2007;167(21):2296-303.
34. Hobbs FD, Erhardt L. Acceptance of guideline recommendations and perceived implementation of coronary heart disease prevention among primary care physicians in five European countries: the Reassessing European Attitudes about Cardiovascular Treatment (REACT) survey. Fam Pract. 2002;19(6):596-604.
35. Llibre blanc. Consens sobre les activitats preventives a l'edat adulta dins l'atenció primària. Barcelona (España): Direcció General de Salut Pública. Departament de Salud. Generalitat de Cataluña; 2005.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta guía de práctica clínica sin que haya sido revisada.

36. Díez-Tejedor E, Fuentes B, Gil Núñez AC, Gil Peralta A, Matías Guiu J, por el comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN. Guía para el tratamiento preventivo de la isquemia cerebral. En: Díez-Tejedor, editor. Guía para el diagnóstico y tratamiento del ictus. Guías oficiales de la Sociedad Española de Neurología. Barcelona: Prous Science; 2006:133-183.
37. Wolf PA, D'Agostino RB, O'Neal MA, Sytkowski P, Kase CS, Belanger AJ, et al. Secular trends in stroke incidence and mortality: the Framingham Study. Stroke. 1992;23:1551-5.
38. Brown RD, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Stroke incidence, prevalence, and survival: secular trends in Rochester, Minnesota, through 1989. Stroke. 1996;27:373-80.
39. Warlow C, Sudlow C, Dennis M. Wardlaw J, Sandercock P. Stroke. Lancet. 2003;362:1211-24.
40. Villar F, Banegas JR, de Mata J, Rodríguez F. Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España: hechos y cifras. Informe Sociedad Española de Arteriosclerosis. Madrid: Visto Bueno Equipo Creativo; 2007.
41. Marrugat J, Sala J, Aboal J. Epidemiology of cardiovascular disease in women. Rev Español Cardiol. 2006;59(3):264-74.
42. Prencipe M, Ferretti C, Casini AR, Santini M, Giubilei F, Culasso F. Stroke, disability and dementia: results of a population survey. Stroke. 1997;28:5316.
43. Morín Martín M, González-Santiago R, Gil Núñez AC, Vivancos-Mora J. El ictus en la mujer. Epidemiología hospitalaria en España. Rev Neurol. 2003;37:701-5.
44. Sacco RL, Boden-Albala B, Gan R, Chen X, Kargman DE, Shea S, et al. Stroke incidence among white, black, and Hispanic residents of an urban community: the Northern Manhattan Stroke Study. Am J Epidemiol. 1998;147:259-68.
45. Broderick J, Brott T, Kothari R, Miller R, Khoury J, Pancioli A, et al. The Greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study: preliminary first-ever and total incidence rates of stroke among blacks. Stroke. 1998;29:415-21.
46. Gorelick PB. Cerebrovascular disease in African Americans. Stroke. 1998;29:2656-64.
47. Howard G, Anderson R, Sorlie P, Andrews V, Backlund E, Burke GL. Ethnic differences in stroke mortality between non-Hispanic whites, Hispanic whites, and blacks: the National Longitudinal Mortality Study. Stroke. 1994;25:2120-5.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

48. Rosamond WD, Folsom AR, Chambless LE, Wang CH, McGovern PG, Howard G, et al. Stroke incidence and survival among middle-aged adults: 9-year follow-up of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort. Stroke. 1999;30:736-43.
49. Beltrán-Blasco I, Medrano V, Sánchez-Pérez RM, Moltó-Jordà JM, Matías-Guiu J. Diferencias entre pacientes con ictus isquémico españoles frente a centro y nordeuropeos: un estudio de casos y controles. Rev Neurol. 2005;40:193-8.
50. Saunders E, Ofili E. Effectiveness and Risks of Antiplatelet Therapy: Race and Ethnicity Considerations. Cardiol Rev. 2008;16(2):82-8.
51. Park IU, Taylor AL. Race and Ethnicity in Trials of Antihypertensive Therapy to Prevent Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review. Ann Fam Med. 2007;5:444-52.
52. Kiely DK, Wolf PA, Cupples LA, Beiser AS, Myers RH. Familial aggregation of stroke: the Framingham Study. Stroke. 1993;24:1366-71.
53. Liao D, Myers R, Hunt S, Shahar E, Paton C, Burke G, et al. Familial history of stroke and stroke risk: the Family Heart Study. Stroke. 1997;28:1908-12.
54. Flossmann E, Schulz UG, Rothwell PM. Systematic review of methods and results of studies of the genetic epidemiology of ischemic stroke. Stroke. 2004;35(1):212-27.
55. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet. 2004;364:937-52.
56. Hankey GJ. Potential new risk factors for ischemic stroke: what is their potential? Stroke. 2006;37(8):2181-8.
57. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: Report of a joint WHO/FAO expert consultation. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2003. WHO Technical Report Series No. 916.
58. Klatsky AL. Alcohol and Stroke. An Epidemiological Labyrinth. Stroke. 2005;36(9):1835-6.
59. Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stampfer MJ. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. BMJ. 1999 Dec 11;319(7224):1523-8.
60. Corrao G, Rubbiati L, Bagnardi V, Zambon A, Poikolainen K. Alcohol and coronary heart disease: a meta-analysis. Addiction. 2000; 95(10):1505-23.
61. Cleophas TJ. Wine, beer and spirits and the risk of myocardial infarction: a systematic review. Biomed Pharmacother. 1999;53(9):417-23.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

62. Reynolds K, Lewis B, Nolen JD, Kinney GL, Sathya B, He J. Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. JAMA. 2003; 289(5):579-88.

63. Elkind MSV, Sciacca R, Boden-Albala B, Rundek T, Paik MC, Sacco RL. Moderate Alcohol Consumption Reduces Risk of Ischemic Stroke-the Northern Manhattan Study. Stroke. 2006;37(1):13-9.

64. Mukamal KJ, Chung HJ, Jenny NS, et al. Alcohol Use and Risk of Ischemic Stroke Among Older Adults the Cardiovascular Health Study. Stroke. 2005;36(9):1830-4.

65. Nielsen NR, Truelsen T, Barefoot JC, Johnsen SP, Overvad K, Boysen G, et al. Is the Effect of Alcohol on Risk of Stroke Confined to Highly Stressed Persons? Neuroepidemiology. 2005;25(3):105-13.

66. Emberson JR, Shaper AG, Wannamethee SG, Morris RW, Whincup PH. Alcohol Intake in Middle Age and Risk of Cardiovascular Disease and Mortality: Accounting for Intake Variation Over Time. American Journal of Epidemiology. 2005;161(9):856-63.

67. Athyros VG, Liberopoulos EN, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, Ganotakis ES, Tziomalos K, et al. Association of drinking pattern and alcohol beverage type with the prevalence of metabolic syndrome, diabetes, coronary heart disease, stroke, and peripheral arterial disease in a Mediterranean cohort. Angiology. 2007;58(6):689-97.

68. Di Castelnuovo A, Rotondo S, Iacoviello L, Donati MB, De Gaetano G. Meta-anaylsis of Wine and Beer Consumption in Relation to Vascular Risk. Circulation 2002;105:2836-44.

69. Feigin VL, Rinkel GJE, Lawes CMM, Algra A, Bennet DA, van Gijn J, et al. Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies. Stroke 2005;36:2773-80.

70. Whitlock EP, Polen MR, Green CA, Orleans T, Klein J; US Preventive Services Task Force. Behavioral counseling interventions in primary care to reduce risky/harmful alcohol use by adults: a summary of the evidence for the US Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2004;140(7):557-68.

71. Kaner EFS, Beyer F, Dickinson HO, Pienaar E, Campbell F, Schlesinger C, et al. Efectividad de las intervenciones breves para controlar el consumo de alcohol en poblaciones que asisten a centros de atención primaria (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: http://www.update-software.com. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

Han transcurrido más de 4 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

72. Bertholet N, Daeppen JB, Wietlisbach V, Fleming M, Burnand B. Reduction of alcohol consumption by brief intervention in primary care: systematic review and meta-analysis. Archives of Internal Medicine. 2005;165(9):986-95.
73. Ballesteros J, Duffy JC, Querejeta I, Arino J, Gonzalez-Pinto A. Efficacy of brief interventions for hazardous drinkers in primary care: systematic review and meta-analysis. Alcoholism: Clinical and Experimental Research. 2004;28(4):608-18.
74. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). The management of harmful drinking and alcohol dependence in primary care. Edinburgh: SIGN; 2003 [Consultado el 19 de marzo de 2008]. SIGN Publication No. 74. Disponible en: http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/74/index.html
75. Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria; Grupo de trabajo de alcohol de la semFYC. Recomendaciones semFYC: Alcohol. Barcelona (España); 2000.
76. Law MR, Wald NJ. Environmental tobacco smoke and ischemic heart disease. Prog Cardiovasc Dis. 2003;46(1):31-8.
77. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. BMJ. 2004;328(7455):1519-27.
78. Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. BMJ. 1989;298(6676):789-94.
79. Wannamethee SG, Shaper AG, Walker M. Changes in physical activity, mortality, and incidence of coronary heart disease in older men. Lancet. 1998;351(9116):1603-8.
80. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. JAMA. 2003;290(1):86-97.
81. World Health Organization. Internacional Agency for research on Cancer (IARC). Involuntary smoking. IARC monographs, vol 83. Lyon (France): WHO; 2002.
82. Heidrich J, Wellmann J, Heuschmann PU, Kraywinkel K, Keil U. Mortality and morbidity from coronary heart disease attributable to passive smoking. Eur Heart J. 2007;28(20):2498-502.
83. Heuschmann PU, Heidrich J, Wellmann J, Kraywinkel K, Keil U. Stroke mortality and morbidity attributable to passive smoking in Germany. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2007;14(6):793-5.
84. López MJ, Pérez-Ríos M, Schiaffino A, Nebot M, Montes A, Ariza C, et al. Mortality attributable to passive smoking in Spain, 2002. Tob Control. 2007;16(6):373-7.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y sus algoritmos no ha sido revisada.

85. Stead LF, Lancaster T. Intervenciones para reducir los daños causados por el consumo continuo de tabaco (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: http://www.update-software.com. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

86. Lancaster T, Stead LF. Asesoramiento médico para el abandono del hábito de fumar (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: http://www.update-software.com. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

87. Silagy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 3. Art. No.: CD000146.

88. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 1. Art. No.: CD000031.

89. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 1. Art. No.: CD006103.

90. Eisner MD, Smith AK, Blanc PD. Bartenders' respiratory health after establishment of smoke-free bars and taverns. JAMA. 1998;280:1909-14.

91. Semple S, Miller BG, Hurley F, Petticrew M, Ayres JG. Respiratory Symptoms and Inflammation After a Smoking Ban. JAMA. 2007;297(4):359.

92. Allwright S, Paul G, Greiner B, Mullally BJ, Pursell L, Kelly A, et al. Legislation for smoke-free workplaces and health of bar workers in Ireland: before and after study. BMJ. 2005;331:1117-20.

93. Farrelly MC, Nonnemaker JM, Chou R, Hyland A, Peterson KK, Bauer UE. Changes in hospitality workers' exposure to secondhand smoke following the implementation of New York's smoke-free law. Tob Control. 2005;14:236-41.

94. Mulcahy M, Evans DS, Hammond SK, Repace JL, Byrne M. Secondhand smoke exposure and risk following the Irish smoking ban: an assessment of salivary cotinine concentrations in hotel workers and air nicotine levels in bars. Tob Control. 2005;14:384-8.

95. Sargent RP, Shepard RM, Glantz SA. Reduced incidence of admissions for myocardial infarction associated with public smoking ban. BMJ. 2004;328:977-80.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

96. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas (DGPND). Observatorio Español sobre Drogas Informe nº 6 Madrid: DGPND. Ministerio del Interior; 2003 [consultado el 19 de marzo de 2008]. Disponible en: http://www.mir.es/pnd/publica/pdf/oed-6.pdf
97. Direcció General de Drogodependències i Sida. Atenció a les Drogodependències a Catalunya, 2001. Butlletí Epidemiològic de Catalunya 2003;23(4):49-52.
98. Díaz A, Pallarés J, Barruti M, Espluga J. Observatori de nous consums de drogues en l'àmbit juvenil: Informe 2003. Barcelona: Associació Institut GNEUS; 2004 [consultado el 19 de marzo de 2008]. Disponible en: http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/pdf/obs2003.pdf
99. Observatorio Español sobre Drogas. Encuesta sobre drogas a población escolar. 2002. Madrid DGPND. Ministerio del Interior; 2003.
100. Petty GW, Brust JC, Tatemichi TK, Barr ML. Embolic stroke after smoking "crack" cocaine. Stroke. 1990;21(11):1632-5.
101. Sauer CM. Recurrent embolic stroke and cocaine-related cardiomyopathy. Stroke. 1991;22(9):1203-5.
102. Daras M, Tuchman AJ, Marks S. Central nervous system infarction related to cocaine abuse. Stroke. 1991;22(10):1320-5.
103. Sloan MA, Mattioni TA. Concurrent myocardial and cerebral infarctions after intranasal cocaine use. Stroke. 1992;23(3):427-30.
104. Sloan MA, Kittner SJ, Feeser BR, Gardner J, Epstein A, Wozniak MA, et al. Illicit drug-associated ischemic stroke in the Baltimore-Washington Young Stroke Study. Neurology. 1998;50:1688-93.
105. Martínez N, Díez-Tejedor E, Frank A. Vasospasm/thrombus in cerebral ischemia related to cocaine abuse. Stroke. 1996;27(1):147-8.
106. Levine SR, Washington JM, Jefferson MF, et al. "Crack" cocaine-associated stroke. Neurology. 1987;37(12):1849-53.
107. Golbe LI, Merkin MD. Cerebral infarction in a user of free-base cocaine ("crack"). Neurology. 1986;36(12):1602-4.
108. Khellaf M, Fenelon G. Intracranial hemorrhage associated with cocaine abuse. Neurology. 1998;50(5):1519-20.
109. Aggarwal SK, Williams V, Levine SR, Cassin BJ, Garcia JH. Cocaine-associated intracranial hemorrhage: absence of vasculitis in 14 cases. Neurology. 1996;46(6):1741-3.
110. Green RM, Kelly KM, Gabrielsen T, Levine SR, Vanderzant C. Multiple intracerebral hemorrhages after smoking "crack" cocaine. Stroke. 1990;21(6):957-62.
111. Wojak JC, Flamm ES. Intracranial hemorrhage and cocaine use. Stroke. 1987;18(4):712-5.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

112. Moussotas M. Cannabis use and cerebrovascular disease. Neurologist. 2004; 10(1):47-53.
113. Mateo I, Pinedo A, Gómez-Beldarrain M, Basterretxea JM, García-Monco JC. Recurrent stroke associated with cannabis use. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005;76(3):435-7.
114. Haubrich C, Diehl R, Donges M, Schiefer J, Loos M, Kosinski C. Recurrent transient ischemic attacks in a cannabis smoker. J Neurol. 2005;252(3):369-70.
115. Ohta K, Mori M, Yoritaka A, Okamoto K, Kishida S. Delayed ischemic stroke associated with methamphetamine use. J Emerg Med. 2005; 28(2):165-7.
116. Hanyu S, Ikeguchi K, Imai H, Imai N, Yoshida M. Cerebral infarction associated with 3,4-methylenedioxymethamphetamine ('Ecstasy') abuse. Eur Neurol. 1995;35(3):173.
117. Manchanda S, Connolly MJ. Cerebral infarction in association with Ecstasy abuse. Postgrad Med J. 1993;69(817):874-5.
118. Ho MP, Tsai JL, Wong YK. Subarachnoid hemorrhage and death following coingestion of MDMA with other drugs. J Chin Med Assoc. 2004;67(12):640-3.
119. Auer J, Berent R, Weber T, Lassnig E, Eber B. Subarachnoid haemorrhage with 'Ecstasy' abuse in a young adult. Neurol Sci. 2002; 23(4):199-201.
120. Buxton N, McConachie NS. Amphetamine abuse and intracranial haemorrhage. J R Soc Med. 2000;93(9):472-7.
121. Harries DP, De Silva R. 'Ecstasy' and intracerebral haemorrhage. Scott Med J. 1992;37(5):150-2.
122. Sidney S, Beck JE, Tekawa IS, Quesenberry CP, Friedman GD. Marijuana use and mortality. Am J Public Health. 1997;87:85-90.
123. Petitti DB, Sidney S, Quesenberry C, Bernstein A. Stroke and cocaine or amphetamine use. Epidemiology. 1998;9:596-600.
124. Howington JU, Kutz SC, Wilding GE, Awasthi D. Cocaine use as a predictor of outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg. 2003;99(2):271-5.
125. Conway JE, Tamargo RJ. Cocaine use is an independent risk factor for cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Stroke. 2001;32(10):2338-43.
126. Kaku DA, Lowenstein DH. Emergence of recreational drug abuse as a major risk factor for stroke in young adults. Ann Intern Med. 1990;113:821-7.
127. Sen S, Silliman SL, Braitman LE. Vascular risk factors in cocaine users with stroke. J Stroke Cerebrovasc Dis. 1999;8(4):254-8.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

128. Qureshi AI, Suri MF, Guterman LR, Hopkins LN. Cocaine use and the likelihood of nonfatal myocardial infarction and stroke: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Circulation. 2001;103(4):502-6.
129. Kaufman MJ, Levin JM, Ross MH, Lange N, Rose SL, Kukes TJ, et al. Cocaine-induced cerebral vasoconstriction detected in humans with magnetic resonance angiography. JAMA. 1998;279:376-80.
130. Siegel AJ, Sholar MB, Mendelson JH, Lukas SE, Kaufman MJ, Renshaw PF, et al. Cocaine-induced erythrocytosis and increase in von Willebrand factor: evidence for drug-related blood doping and prothrombotic effects. Arch Intern Med. 1999;159:1925-9.
131. Neiman J, Haapaniemi HM, Hillbom M. Neurological complications of drug abuse: pathophysiological mechanisms. Eur J Neurol. 2000;7:595-606.
132. Practice Guideline for the Treatment of Patients With Substance Use Disorders (Second Edition). Arlington, VA (EEUU): American Psychiatric Association (APA); 2006 agosto. 263 p.
133. León AS, Sánchez OA. Response of blood lipids to exercice training alone or combined with dietary intervention. Med Sci Sports Exerc. 2001;33(6Suppl):S502-15.
134. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercice on blood pressue: a meta-analysis of randomized controlled trials. Ann Intern Med. 2002;136:493-503.
135. Wendel-Vos GC, Schuit AJ, Feskens EJ, Boshuizen HC, Verschuren WM, Saris WH, et al. Physical activity and stroke. A meta-analysis of observational data. Int J Epidemiol 2004;33(4):787-98.
136. Lee CD, Folsom AR, Blair SN. Physical activity and stroke risk: a meta-analysis. Stroke. 2003;34(10):2475-81.
137. Oguma Y, Shinoda-Tagawa T. Physical activity decreases cardiovascular disease risk in women: review and meta-analysis. Am J Prev Med. 2004;26(5):407-18.
138. Hamer M, Chida Y. Active commuting and cardiovascular risk: A meta-analytic review. Prev Med. 2008;46(1):9-13.
139. Serra L, Helsing E (Editors). Changing patterns of fat intake in Mediterranean countries. Eur J Clin Nutr. 1993, 47 (supp 1):S1-S100.
140. Eyre H, Kahn R, Roberson RM, Clark NG, Doyle C, Hong Y, et al. Preventing Cancer, Cardiovascular Disease and Diabetes. A common Agenda for the American Diabetes Association, and the American Heart Association. Circulation. 2004;109:3244-55.
141. Pla de salut de Catalunya 2002-2005. Hàbits alimentaris. Barcelona: Direcció General de Salut Pública. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Ediciones Doyma. Barcelona 2003:143-156.

Han transcurrido más de cinco años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

142. Serra L, Ribas L. Avaluació de l'estat nutricional de la població catalana 2002-2003. Direcció General de Salut Pública. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya.

143. Hooper L, Summerbell CD, Higgins JPT, Thompson RL, Clements G, Capps N, et al. Reduced or modified dietary fat for preventing cardiovascular disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2000, Issue 2. Art. No.:CD002137.

144. Howard BV, van Horn L, Hsia J, Manson JE, Stefanick ML, Wassertheil-Smoller S, et al. Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. JAMA. 2006;295(6):655-66.

145. Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, Summerbell CD, Moore H, Worthington HV, et al. Omega 3 fatty acids for prevention and treatment of cardiovascular disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 4. Art. No.: CD003177.

146. He K, Song Y, Daviglus ML, Liu K, Van Horn L, Dyer AR, Goldbourt U, Greenland P. Fish consumption and incidence of stroke: a meta-analysis of cohort studies. Stroke 2004;35(7):1538-42.

147. Feng FJ, Nowson CA, MacGregor GA. Fruit and vegetable consumption and stroke. Lancet. 2006;367:320-6.

148. Dauchet L, Amouyel P, Dallongeville J. Fruit and vegetable consumption and risk of stroke: A meta-analysis of cohort studies. Neurology. 2005;65:1193-7.

149. Burton GW, Joyce A, Ingold KU. Is vitamin E the only lipid-soluble, chain-breaking antioxidant in human blood plasma and erythrocyte membrane? Arch Biochem Biophys. 1983;221:281-90.

150. Eidelman RS, Hollar D, Hebert PR, Lamas GA, Hennekens CH. Randomized trials of vitamin E in the treatment and prevention of cardiovascular disease. Arch Intern Med. 2004;164(14):1552-6.

151. Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, Stampfer M, Rosner B, Cook NR, et al. Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. N Engl J Med. 1996;334:1145-9.

152. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. N Engl J Med. 1996; 334:1150-5.

153. Cook NR, Albert CM, Gaziano JM, Zaharris E, MacFadyen J, Danielson E, et al. A Randomized Factorial Trial of Vitamins C and E and Beta Carotene in the Secondary Prevention of Cardiovascular Events in Women. Results From the Women's Antioxidant Cardiovascular Study. Arch Intern Med. 2007;167:1610-8.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

154. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 2. Art. No.: CD007176.

155. He FJ, MacGregor GA. Effect of modest salt reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized trials. Implications for public health. J Hum Hypertens. 2002;16(11):761-70.

156. Hooper L, Bartlett C, Davey SG, Ebrahim S. Systematic review of long term effects of advice to reduce dietary salt in adults. BMJ. 2002; 325:628.

157. Brotons C, Royo-Bordonada MA, Álvarez-Sala L, Armario P, Artigao R, et al. como Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular (CEIPC). Adaptación Española de la Guía Europea de Prevención Cardiovascular. Rev Esp Salud Pública. 2004;78:435-8.

158. Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso [página web en Internet]. Ginebra (Suiza): Organización Mundial de la Salud. Nota descriptiva 311 [actualizado septiembre de 2006; consultado el 19 marzo de 2008]. Disponible en: http://www.who.int/mediacentre/ factsheets/fs311/es/index.html

159. WHO. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Report of a Joint FAO/WHO Expert consultation. WHO Technical report series 916. WHO: Geneva (Switzerland); 2003.

160. Lindström M, Isacsson SO, Merlo J. Increasing prevalence of overweight, obesity and physical inactivity: two population-based studies 1986 and 1994. Eur J Public Health. 2003;13(4):306-12.

161. Gutiérrez-Fisac JL, Regidor E, Banegas JR, Rodríguez Artalejo F. Prevalence of obesity in the Spanish adult population: 14 years of continuous increase. Med Clin (Barc). 2005;124(5):196-7.

162. Felgal KM, Caroll MD, Odgen L, Johnson L. Prevalence and trends in obesity among US adults 1999-2000. JAMA. 2002;288:1723-7.

163. Odgen L, Felgal KM, Caroll MD. Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents 1999-2000. JAMA. 2002;288:1728-32.

164. Serra L, Ribas L, Aranceta J, Pérez-Rodrigo C, Saavedra P. Epidemiología de la obesidad infantil y juvenil en España. Resultados del estudio enKid (1998-2000). Vol 2. Barcelona: Masson; 2002. p: 81-108.

165. Aranceta Bartrina J, Serra Majem L, Ribas Barba L, Pérez Rodrigo C. Factores determinantes de la obesidad de la población infantil y juvenil española. En: Serra Majem L, Aranceta Bartrina J, (ed.). Obesidad en la población infantil y juvenil española. Estudio enKid (1998-2000). Barcelona: Masson; 2001. p: 109-28.

166. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser. 2000;160:894:i-xii:1-253.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

167. McGee DL, Diverse Populations Collaboration. Body mass index and mortality: a meta-analysis based on person-level data from twenty-six observational studies. Ann Epidemiol. 2005;15(2):87-97.
168. Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. Arch Intern Med. 2002;162(16):1867-72.
169. Hu G, Tuomilehto J, Silventoinen K, Barengo N, Jousilahti P. Joint effects of physical activity, body mass index, waist circumference and waist-to-hip ratio with the risk of cardiovascular disease among middle-aged Finnish men and women. Eur Heart J. 2004;25(24):2212-9.
170. Ajani UA, Lotufo PA, Gaziano JM, Lee IM, Spelsberg A, Buring JE, et al. Body mass index and mortality among US male physicians. Ann Epidemiol. 2004; 14(10):731-9.
171. Zhou BF. Effect of body mass index on all-cause mortality and incidence of cardiovascular diseases-report for meta-analysis of prospective studies open optimal cut-off points of body mass index in Chinese adults. Biomed Environ Sci. 2002;15(3):245-52.
172. Calle EE, Rodríguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults. N Engl J Med. 2003;348(17):1625-38.
173. Baik I, Ascherio A, Rimm EB, Giovannucci E, Spiegelman D, Stampfer MJ, et al. Adiposity and mortality in men. Am J Epidemiol. 2000;152(3):264-71.
174. Baker JL, Olsen LW, Sørensen TI. Childhood body-mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood. N Engl J Med. 2007; 357(23):2329-37.
175. Abbott RD, Behrens GR, Sharp DS, Rodríguez BL, Burchfield CM, Ross GW, et al. Body mass index and thromboembolic stroke in nonsmoking men in older middle age. The Honolulu Heart Program. Stroke. 1994;25(12):2370-6.
176. Jood K, Jern C, Wilhelmsen L, Rosengren A. Body mass index in midlife is associated with a first stroke in men: a prospective population study over 28 years. Stroke. 2004;35:2764-9.
177. Kurth T, Gaziano JM, Berger K, Kase CS, Rexrode KM, Cook NR, et al. Body mass index and the risk of stroke in men. Arch Intern Med. 2002;162:2557-62.
178. Milionis HJ, Goudevenos J, Seferiadis K, Elisaf MS. Associations between body mass index and risks in elderly patients with a first-ever acute ischemic stroke [letter]. Arch Intern Med. 2003;163:980.
179. Song YM, Sung J, Davey Smith G, Ebrahim S. Body mass index and ischemic and hemorrhagic stroke: a prospective study in Korean men. Stroke. 2004;35:831-6.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

180. Rexrode KM, Hennekens CH, Willett WC, Colditz GA, Stampfer MJ, Rich-Edwards JW, et al. A prospective study of body mass index, weight change, and risk of stroke in women. JAMA. 1997;277:1539-45.

181. Folsom AR, Prineas RJ, Kaye SA, Munger RG. Incidence of hypertension and stroke in relation to body fat distribution and other risk factors in older women. Stroke. 1990;21:701-6.

182. Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B, Pennert K, Rybo E, Sjostrom L. Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12-year follow-up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. BMJ. 1984;289:1257-61.

183. Larsson B, Svardsudd K, Welin L, Wilhelmsen L, Bjorntorp P, Tibblin G. Abdominal adipose tissue distribution, obesity, and risk of cardiovascular disease and death: 13-year follow-up of participants in the study of men born in 1913. BMJ. 1984;288:1401-4.

184. Lindenstrom E, Boysen G, Nyboe J. Lifestyle factors and the risk of cerebrovascular disease in women: the Copenhagen City Stroke Study. Stroke. 1993;24:1468-72.

185. Njølstad I, Arnesen E, Lund-Larsen PG. Body height, cardiovascular risk factors, and risk of stroke in middle-aged men and women: a 14-year follow-up of the Finmark Study. Circulation. 1996;94:2877-82.

186. Stokes J III, Kannel WB, Wolf PA, Cupples LA, D'Agostino RB. The relative importance of selected risk factors for various manifestations of cardiovascular disease among men and women from 35 to 64 years old: 30 years of follow-up in the Framingham Study. Circulation. 1987;75 Suppl V:V65-V73.

187. Dey DK, Rothenberg E, Sundh V, Bosaeus I, Steen B. Waist circumference, body mass index, and risk for stroke in older people: a 15 year longitudinal population study of 70 year-olds. J Am Geriatr Soc. 2002;50:1510-8.

188. Suk SH, Sacco RL, Boden-Albala B, Cheun JF, Pittman JG, Elkind MS, et al. For the Northern Manhattan Stroke Study. Abdominal obesity and risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Stroke Study. Stroke. 2003;34:1586-92.

189. Curioni C, André C, Veras R. Reducción de peso para la prevención primaria del accidente cerebrovascular en adultos con sobrepeso u obesidad. (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: http://www.update-software.com. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

190. Mulrow CD, Chiquette E, Angel L, Cornell J, Summerbell C, Anagnostelis B. Dieting to reduce body weight for controlling hypertension in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 1998, Issue 4. Art. No.: CD000484.

191. Avenell A, Brown TJ, McGee MA, Campbell MK, Grant AM, Broom J, et al. What are the long-term benefits of weight reducing diets in adults? A systematic review of randomized controlled trials. J Hum Nutr Diet. 2004;17(4):317-35(a).

192. Avenell A, Brown TJ, McGee MA, Campbell MK, Grant AM, Broom J, et al. What interventions should we add to weight reducing diets in adults with obesity? A systematic review of randomized controlled trials of adding drug therapy, exercise, behaviour therapy or combinations of these interventions. J Hum Nutr Diet. 2004;17(4):293-316(b).

193. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Gelejinse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. Hypertension. 2003;42:878-84.

194. Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, Del Mar C. Ejercicio para el sobrepeso o la obesidad. (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: http://www.update-software.com. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

195. McTigue, Harris R, Hemphill B, Lux L, Sutton S, Bunton A, et al. Screening and interventions for obesity in adults: summary of the evidence for the US preventive task force. Ann Intern Med. 2003;139:933-49.

196. Comprehensive Rimonabant Evaluation Study of Cardiovascular Endpoints and Outcomes (CRESCENDO). En: Clinical Trials.gov website. [Consultado el 19 de marzo de 2008]. Accesible en: http://www.clinicaltrials.gov.

197. Torp-Pedersen C, Caterson I, Coutinho W, Finer N, van Gaal L, Maggioni A, et al. Cardiovascular responses to weight management and sibutramine in high-risk subjects: an analysis from the SCOUT trial. Eur Heart J. 2007;28:2915-23.

198. Maggard MA, Shugarman LR, Suttorop M, Maglione M, Sugerman HJ, Livingstone EH, et al. Meta-analysis: surgical treatment of obesity. Ann Intern Med. 2005;142(7):547-59.

199. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2004; 292(14):1724-37.

200. Gorelick PB. Stroke prevention: windows of opportunity and failed expectations? A discussion of modifiable cardiovascular risk factors and a prevention proposal. Neuroepidemiology. 1997;16:163-73.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

201. Maiques Galán A, Villar Álvarez F, Brotons Cuixart C, Torcal Laguna J, Orozco-Beltrán D, Navarro Pérez J, et al. Recomendaciones preventivas cardiovasculares. Aten Primaria. 2007;39(Supl 3):15-26.

202. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. JAMA. 2003;289:2560-71.

203. Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, Banegas JR, Giampaoli S, Joffres MR, et al. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. Hypertension. 2004; 43(1):10-7.

204. Rywik SL, Davis CE, Pajak A, Broda G, Folsom AR, Kawalec E, et al. Poland and US Collaborative Study on Cardiovascular Epidemiology: hypertension in the community: prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the Pol-MONICA Project and the US Atherosclerosis Risk in Communities study. Ann Epidemiol. 1998;8:3-13.

205. Banegas J. Epidemiología de la hipertensión arterial en España. Situación actual y perspectivas. Hipertensión. 2005;22:253-362.

206. Gil-Núñez AC, Vivancos-Mora J, Gabriel R, Nombela-Merchán, for the Cerebrovascular Diseases Study Group for the Spanish Society of Neurology: Assessment of ischemic stroke diagnostic and secondary prevention practices, in Spain. The DIAPRESIC Study. Cerebrovasc Dis. 2004;17(suppl 5):52-3.

207. Redón J, Cea-Calvo L, Lozano J, Martí-Canales JC, Llisterri JL, Aznar J, et al. Blood pressure and estimate risk of stroke in the elderly population of Spain. The PREV-ICTUS Study. Stroke. 2007;38:1167-73.

208. 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(4):799-805.

209. Dickinson HO, Manson JM, Nicolson DJ, Campbell F, Beyer FR, Cook SW, et al. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomised controlled trials. J Hypertens. 2006;24:215-33.

210. Ebrahim S, Beswick A, Burke M, Davey Smith G. Intervenciones sobre múltiples factores de riesgo para la prevención primaria de la cardiopatía coronaria (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: http://www.update-software.com. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

211. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. JAMA. 2003;289(19):2534-44.

212. Trumbull F. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. Lancet. 2003;362(9395):1527-35.

213. Mulrow C, Lau J, Cornell J, Brand M. Pharmacotherapy for hypertension in the elderly. Cochrane Database of Systematic Reviews 1998, Issue 2. Art. No.: CD000028.

214. Quan A, Kerlikowske K, Gueyffier F, Boissel JP, for the INDANA Investigators. Pharmacotherapy for hypertension in women of different races. Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, Issue 2. Art. No.: CD002146.

215. Gueyffier F, Boutitie F, Boissel JP, Pocock S, Coope J, Cutler J, et al. Effect of antihypertensive drug treatment on cardiovascular outcomes in women and men. A meta-analysis of individual patient data from randomized, controlled trials. The INDANA Investigators. Ann Intern Med. 1997;126:761-7.

216. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. Lancet. 2000;355:865-72.

217. Staessen JA, Li Y, Thijs L, Wang JG. Blood pressure reduction and cardiovascular prevention: an update including the 2003-2004 secondary prevention trials. Hypertens Res. 2005;28(5):385-407.

218. Turnbull F. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and young adults: a meta-analysis of randomised trials. BMJ. 2008;336(7653):1121-3.

219. Wiysonge CS, Bradley H, Mayosi BM, Maroney R, Mbewu A, Opie LH, et al. Beta-blockers for hypertension. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 1. Art. No.: CD002003.

220. Khan N, McAlister FA. Re-examining the efficacy of beta-blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. CMAJ. 2006; 174(12):1737-42.

221. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. Lancet. 2004;363(9426):2022-31.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

222. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2005;366(9489):895-906.

223. Rotaeche del Campo R, Aguirrezabala Jaca J, Balagué Cea L, Gorroñogoitia Iturbe A, Idarreta Mendiola I, Mariñelarena Mañeru E, Mozo Avellaned C, Ruiz de Velasco Artaza E, Torcal Laguna J. Guía de Práctica Clínica sobre Hipertensión Arterial (actualización 2007).Osakidetza.GPC. Vitoria-Gasteiz; 2008.

224. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2007;28(12):1462-536.

225. Ross SD, Akhras KS, Zhang S, Rozinsky M, Nalysnyk L. Discontinuation of antihypertensive drugs due to adverse events: a systematic review and meta-analysis. Pharmacotherapy. 2001;21(8):940-53.

226. Turnbull F. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. Arch Intern Med. 2005;165(12):1410-9.

227. Kostis JB, Wilson AC, Freudenberger RS, Cosgrove NM, Pressel SL, Davis BR. Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. Am J Cardiol. 2005;95(1):29-35.

228. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. Lancet. 1998;351(9118):1755-62.

229. Lawes CMM, Bennett DA, Feigin VL, Rodgers A. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. Stroke. 2004;35:776-85.

230. National Institute for Clinical Excellence. Clinical Guideline F. Management of type 2 diabetes. Renal disease-prevention and early management. London: National Institute for Clinical Excellence; 2002.

231. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2008. Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBA Nº 2006/09.

Han transcurrido más de seis años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

232. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of Losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Eng J Med. 2001;345(12):861-9.

233. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P, et al. The effect of Irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2001;345(12):870-8.

234. UKPDS Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. BMJ. 1998;317:703-13.

235. Zanchetti A, Ruilope LM. Antihypertensive treatment in patients with type-2 diabetes mellitus: what guidance from recent controlled randomized trials? J Hypertens. 2002;20(11):2099-110.

236. Giroud M, Gras P, Chadan N, Beuriat P, Milan C, Arveux P, et al. Cerebral haemorrhage in a French prospective population study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1991;54(7):595-8.

237. Broderick J, Connolly S, Feldmann E, Hanley D, Kase C, Krieger D, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. Stroke. 2007;38(6):2001-23.

238. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and casefatality in the late 20th century. Lancet Neurol. 2003;2:43-53.

239. Perry HM Jr, Davis BR, Price TR, Applegate WB, Fields WS, Guralnik JM, Kuller L, Pressel S, Stamler J, Probstfield JL. Effect of treating isolated systolic hypertension on the risk of developing various types and subtypes of stroke: the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). JAMA. 2000;284:465-71.

240. Chapman N, Huxley R, Anderson C, Bousser MG, Chalmers J, Colman S, et al. Effects of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen on the risk of recurrent stroke according to stroke subtype and medical history: the PROGRESS Trial. Stroke. 2004;35:116-21.

241. King H, Rewers M. Global estimates for prevalence for diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. WHO ad hoc Diabetes Reporting Group. Diabetes Care. 1993;16:157-77.

242. Castell C, Treserras R, Serra J, Goday A, Lloveras G, Salleras L. Prevalence of diabetes in Catalonia (Spain): an oral glucose tolerance test-based population study. Diabetes Res Clin. 1999;43:33-40.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

243. Eastman RC, Cowie CC, Harris MI. Undiagnosed diabetes or impaired glucose tolerance and cardiovascular risk. Diabetes Care. 1997;20:127-8.

244. Folsom AR, Rasmussen ML, Chambless ME, et al. Prospective associations of fasting insulin, body fat distribution, and diabetes with risk of ischemic stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. Diabetes Care. 1999;22:1077-83.

245. Barrett-Connor E, Khaw KT. Diabetes mellitus: an independent risk factor for stroke? Am J Epidemiol. 1988;128:116-23.

246. Santaguida PL, Balion C, Hunt D, Morrison K, Gerstein H, Raina P, et al. Diagnosis, Prognosis, and Treatment of Impaired Glucose Tolerance and Impaired Fasting Glucose. Evidence Report/Technology Assessment No. 128. (Prepared by the McMaster University Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0020). AHRQ Pub. No 05-E026-2. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. September 2005.

247. Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC, Cooper NJ, Sutton AJ, Hsu RT, et al. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2007;334(7588):299.

248. Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, van de Lisdonk EH, De Grauw WJ. Alpha-glucosidase inhibitors for people with impaired glucose tolerance or impaired fasting blood glucose. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 4. Art. No.: CD005061.

249. Norris SL, Zhang X, Avenell A, Gregg E, Schmid CH, Lau J. Long-term non-pharmacological weight loss interventions for adults with prediabetes. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 2. Art. No.: CD005270.

250. Yamaoka K, Tango T. Efficacy of lifestyle education to prevent type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Care. 2005;28(11):2780-6.

251. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. JAMA. 2003;290(4):486-94.

252. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. Lancet. 2006; 368(9541):1096-105.

253. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Thiazolidinediones and Heart Failure: A teleo-analysis. Diabetes Care. 2007;30(8):2148-53.

Han transcurrido más de 3 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

254. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. JAMA. 2007;298(10):1180-8.
255. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. N Engl J Med. 2007;356:2457-71.
256. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term Risk of Cardiovascular Events With Rosiglitazone: A Meta-analysis. JAMA. 2007;298(10):1189-95.
257. Riesgo cardiaco asociado a rosiglitazona. Comunicación de la AEMPS sobre datos recientemente publicados. Nota informativa 2007/08 de la AEMPS Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2007. [Acceso septiembre 2007]. Disponible en http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/rosiglitazona-mayo07.htm
258. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, et al. Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes (RECORD): study design and protocol. Diabetologia. 2005;48:1726-35.
259. Waugh N, Scotland G, McNamee P, Gillett M, Brennan A, Goyder E, et al. Screening for type 2 diabetes: literature review and economic modelling. Health Technol Assess. 2007;11(17):1-144.
260. US Task Force. Screening for type 2 diabetes mellitus in adults: recommendations and rationale. Ann Intern Med. 2003;138(3):212-4.
261. Grupo de estudio para la diabetes en atención primaria de salud (GEDAPS). Guía para el tratamiento de la diabetes tipo 2 en la atención primaria. 4ª ed; 2004.
262. Estrategia en diabetes del Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Centro de publicaciones; 2007.
263. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Examen de salut a la població de Catalunya de 18 a 74 anys. [Consultado el 20 de marzo de 2008]. Disponible en:
http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/pdf/
264. Verschuren WM, Jacobs DR, Bloemberg BP, Kromhout D, Menotti A, Aravanis C, et al. Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures. Twenty-five-year follow-up of the seven countries study. JAMA. 1995;274(2):131-6.
265. Hachinski V, Graffagnio C, Beaudry M, Bernier G, Buck C, Donner A, et al. Lipids and stroke: a paradox resolved. Arch Neurol 1996; 53(4):303-8.
266. Prospective Studies Collaboration, Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica, su vigencia no ha sido revisada.

data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. Lancet. 2007;370(9602):1829-39.

267. Robinson JG, Smith B, Maheshwari N, Schrott H. Pleiotropic effects of statins: benefit beyond cholesterol reduction? A meta-regression analysis. J Am Coll Cardiol 2005;46(10):1855-62.

268. Atkins D, Psaty BM, Koepsell TD, Longstreth WT Jr, Larson EB. Cholesterol reduction and the risk for stroke in men. A meta-analysis of randomized, controlled trials. Ann Intern Med. 1993;119(2):136-45.

269. Blauw GJ, Lagaay AM, Smelt AH, Westendorp RG. Stroke, statins, and cholesterol. A meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials with HMG-CoA reductase inhibitors. Stroke. 1997;28(5):946-50.

270. Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH. Effect of HMGcoA reductase inhibitors on stroke. A meta-analysis of randomized, controlled trials. Ann Intern Med. 1998;128(2):89-95.

271. Ross SD, Allen IE, Connelly JE et al. Clinical outcomes in statin treatment trials: a meta-analysis. Arch Intern Med. 1999;159(15):1793-802.

272. Vrecer M, Turk S, Drinovec J, Mrhar A. Use of statins in primary and secondary prevention of coronary heart disease and ischemic stroke. Meta-analysis of randomized trials. Int J Clin Pharmacol Ther. 2003;41(12):567-77.

273. Cheung BM, Lauder IJ, Lau CP, Kumana CR. Meta-analysis of large randomized controlled trials to evaluate the impact of statins on cardiovascular outcomes. Br J Clin Pharmacol. 2004;57:640-51.

274. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet. 2005;366(9493):1267-78.

275. O'Regan C, Wu P, Arora P, Perri D, Mills EJ. Statin therapy in stroke prevention: a meta-analysis involving 121,000 patients. Am J Med. 2008;121(1):24-33.

276. Thavendiranathan P, Bagai A, Brookhart MA, Choudhry NK. Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med. 2006;166(21):2307-13.

277. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, Kitabatake A, Goto Y, Toyota T, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial, Lancet. 2006; 368(9542):1155-63.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada.

278. Briel M, Studer M, Glass TR, Bucher HC. Effects of statins on stroke prevention in patients with and without coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Med. 2004;117(8):596-606.

279. Amarenco P, Labreuche J, Lavallee P, Touboul PJ. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. Stroke. 2004 Dec;35(12):2902-9.

280. Corvol JC, Bouzamondo A, Sirol M, Hulot JS, Sanchez P, Lechat P. Differential effects of lipid-lowering therapies on stroke prevention. A meta-analysis of randomized trials. Arch Intern Med. 2003;163:669-76.

281. Dale KM, Coleman CI, Shah SA, Patel AA, Kluger J, White CM. Impact of gender on statin efficacy. Curr Med Res Opin. 2007;23(3):565-74.

282. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. Lancet. 2008;371(9607):117-25.

283. Vijan S, Hayward RA; American College of Physicians. Pharmacologic lipid-lowering therapy in type 2 diabetes mellitus: background paper for the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2004; 140(8):650-8.

284. Costa J, Borges M, David C, Vaz Carneiro A. Efficacy of lipid lowering drug treatment for diabetic and non-diabetic patients: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2006;332(7550):1115-24.

285. [BlueCross Report] Special Report: The Efficacy and Safety of Statins in the Elderly. BlueCross BlueChield Association. Assessment Program Volume 21, No. 12. February 2007. [Consultado el 20 de marzo de 2008]. Disponible en:
http://www.bcbs.com/betterknowledge/tec/vols/21/21_12.pdf

286. McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, Guyton JR. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. Am J Cardiol. 2006;97(8A):89C-94C.

287. Dale KM, Coleman CI, Henyan NN, Kluger J, White CM. Statins and cancer risk: a meta-analysis. JAMA. 2006;295(1):74-80.

288. McClure DL, Valuck RJ, Glanz M, Hokanson JE. Systematic review and meta-analysis of clinically relevant adverse events from HMG CoA reductase inhibitor trials worldwide from 1982 to present. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2007;16:132-43.

289. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. Am J Cardiol. 2006; 97(8A):52C-60C.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

290. Shitara Y, Sugiyama Y. Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors: drug-drug interactions and interindividual differences in transporter and metabolic enzyme functions. Pharmacol Ther. 2006;112(1):71-105.

291. Cooper A, Nherera L, Robson J, O'Flynn N, Turnbull N, Camosso-Stefinovic J, et al. (2007). Clinical guidelines and evidence review for cardiovascular risk assessment: the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. London: National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners; 2007.

292. Kastelein JJP, Akdim F, Stroes ESG, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AFH, et al. Statin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. N Engl J Med. 2008;358:1431-43.

293. Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, Borch-Johnsen K, Wareham N, Yudkin JS, et al. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR): Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. Diabet Metab. 2002;28:364-76.

294. Gil A. The metabolic syndrome and cerebrovascular disease: suspicion and evidence. Cerebrovascular Dis. 2007;24(suppl 1):64-75.

295. Arenillas JF, Moro MA, Davalos A. The metabolic syndrome and stroke: potential treatment approaches. Stroke. 2007;38(7):2196-203.

296. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death. J Am Coll Cardiol. 2007;49:403-14.

297. Galassi A, Reynolds K, He J. Metabolic Syndrome and Risk of Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis. Am J Med.2006;119(10):812-9.

298. Chen HJ, Bai CH, Yeh WT, Chiu HC, Pan WH. Influence of metabolic syndrome and general obesity on the risk of ischemic stroke. Stroke. 2006;37(4):1060-4.

299. Wiberg B, Sundstrom J, Arnlöv J, Terént A, Vessby B, Zethelius B, et al. Metabolic risk factors for stroke and transient ischemic attacks in middle-aged men: A community-based study with long-term follow-up. Stroke. 2006;37(12):2898-903.

300. Gillum LA, Johnston SC. Oral Contraceptives and Stroke Risk: the Debate Continues. Lancet Neurology. 2004;3(8):453-4.

301. Chan WS, Ray J, Wai EK, Ginsburg S, Hannah ME, Corey PN, et al. Risk of stroke in women exposed to low-dose oral contraceptives: a critical evaluation of the evidence. Arch Intern Med. 2004;164(7):741-7.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su contenido no ha sido revisada.

302. Baillargeon JP, Mcclish DK, Essah PA, Nestler JE. Association Between the Current Use of Low-Dose Oral Contraceptives and Cardiovascular Arterial Disease: a Meta-Analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(7):3863-70.

303. Gillum LA, Mamidipudi SK, Johnston SC. Ischemic stroke risk with oral contraceptives. A meta-analysis. JAMA. 2000;284:72-8.

304. Johnston SC, Colford JM, Gress DR. Oral contraceptives and the risk of subarachnoid hemorrhage. A meta-analysis. Neurology. 1998; 51:411-8.

305. Dentali F, Crowther M, Ageno W. Thrombophilic abnormalities, oral contraceptives, and risk of cerebral vein thrombosis: a meta-analysis. Blood. 2006;107(7):2766-73.

306. Martinelli I, Battaglioli T, Burgo I, Di Domenico S, Mannucci PM. Oral Contraceptive Use, Thrombophilia and Their Interaction in Young Women With Ischemic Stroke. Haematologica. 2006;91(6):844-7.

307. Siritho S, Thrift AG, Mcneil JJ, You RX, Davis SM, Donnan GA. Risk of Ischemic Stroke Among Users of the Oral Contraceptive Pill-The Melbourne Risk Factor Study (Merfs) Group. Stroke. 2003;34(7):1575-80.

308. Li Y, Zhou L, Coulter D, Gao E, Sun Z, Lu Y, et al. Prospective cohort study of the association between use of low-dose oral contraceptives and stroke in Chinese women. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2006;15(10):726-34.

309. Jick SS, Jick H. The contraceptive patch in relation to ischemic stroke and acute myocardial infarction. Pharmacotherapy. 2007;27(2):218-20.

310. Stampfer MJ, Colditz GA. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. Prev Med. 1991;20(1):47-63.

311. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2002;288(3):321-33.

312. Gabriel SR, Carmona L, Roque M, Sánchez GL, Bonfill X. Hormone replacement therapy for preventing cardiovascular disease in postmenopausal women. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 2. Art. No.: CD002229.

313. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM, et al. Post-menopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. JAMA. 2007;297(13):1465-77.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada.

314. Vickers MR, MacLennan AH, Lawton B, Ford D, Martin J, Meredith SK, et al. Main morbidities recorded in the women's international study of long duration oestrogen after menopause (WISDOM): a randomised controlled trial of hormone replacement therapy in postmenopausal women. BMJ. 2007;335(7613):239.

315. Orúe MT. Trombofilia e ictus. ANALES Sis San Navarra. 2000; 23(Supl.3):39-45.

316. Haywood S, Liesner R, Pindora S, Ganesan V. Thrombophilia and first arterial ischaemic stroke: a systematic review. Arch Dis Child. 2005;90(4):402-5.

317. Kim RJ, Becker RC. Association between factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations and events of the arterial circulatory system: A meta-analysis of published studies. Am Heart J. 2003;146:948-57.

318. Ridker PM, Hennekens CH, Lindpaintner K, Stampfer MJ, Eisenberg PR, Miletich JP. Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently healthy men. N Engl J Med. 1995;332:912-7.

319. Cushman M, Rosendaal FR, Psaty BM, Cook EF, Valliere J, Kuller LH, et al. Factor V Leiden is not a risk factor for arterial vascular disease in the elderly: results from the Cardiovascular Health Study. Thromb Haemost. 1998;79:912-5.

320. Feinberg WM, Pearce LA, Hart RG, Cushman M, Cornell ES, Lip GY, et al. Markers of thrombin and platelet activity in patients with atrial fibrillation: correlation with stroke among 1531 participants in the stroke prevention in atrial fibrillation III study. Stroke. 1999;30:2547-53.

321. Juul K, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Kofoed S, Jensen G, Nordestgaard BG. Factor V Leiden: The Copenhagen City Heart Study and 2 meta-analyses. Blood. 2002;100(1):3-10.

322. Rahemtulla A, van Cott EM. Hypercoagulation testing in ischemic stroke. Arch Pathol Lab Med. 2007;131:890-901.

323. Ridker PM, Hennekens CH, Miletich JP. G20210A mutation in prothrombin gene and risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in large cohort of US men. Circulation. 1999;99:999-1004.

324. Finazzi G, Brancaccio V, Moia M, Ciaverella N, Mazzucconi MG, Schinco PC, et al. Natural history and risk factors for thrombosis in 360 patients with antiphospholipid antibodies: a four-year prospective study from the Italian Registry. Am J Med. 1996;100:530-6.

325. Brey RL, Abbott RD, Curb JD, Sharp DS, Ross GW, Stallworth CKL, et al. beta(2)-Glycoprotein 1-dependent anticardiolipin antibodies and risk of ischemic stroke and myocardial infarction: the Honolulu heart program. Stroke. 2001;32:1701-6.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

326. Janardhan V, Wolf PA, Kase CS, Massaro JM, D'Agostino RB, Franzblau C, et al. Anticardiolipin antibodies and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham cohort and offspring study. Stroke. 2004;35:736-41.

327. Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW. Management of antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review. JAMA. 2006;295(9):1050-7.

328. Brey RL. Management of the neurological manifestations of APS-what do the trials tell us? Thromb Res. 2004;114(5-6):489-99.

329. Gatenby PA. Controversies in the antiphospholipid syndrome and stroke. Thromb Res. 2004;114(5-6):483-8.

330. The Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. JAMA. 2002;288:2015-22.

331. Hackman DG, Anand SS. Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease: a critical review of the evidence. JAMA. 2003; 290(7):932-40.

332. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. BMJ. 2002; 325(7374):1202.

333. Wald DS, Wald NJ, Morris JK, Law M. Folic acid, homocysteine, and cardiovascular disease: judging causality in the face of inconclusive trial evidence. BMJ. 2006;333(7578):1114-7.

334. Casas JP, Bautista LE, Smeeth L, Sharma P, Hingorani AD. Homocysteine and stroke: evidence on a causal link from mendelian randomization. Lancet. 2005;365:224-32.

335. Nygård O, Nordehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. N Engl J Med. 1997;337:230-6.

336. Bazzano LA, Reynolds K, Holder KN, He J. Effect of folic acid supplementation on risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA. 2006;296:2720-6.

337. Wang X, Qin X, Demirtas H, Li J, Mao G, Huo Y. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis. Lancet. 2007;369(9576):1876-82.

338. Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein(a) and coronary heart disease. Meta-analysis of prospective studies. Circulation. 2000;102:1082-5.

339. Smolders B, Lemmens R, Thijs V. Lipoprotein (a) and stroke: a meta-analysis of observational studies. Stroke. 2007;38:1959-66.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

340. Guyton JR, Goldberg AC, Kreisberg RA, Sprecher DL, Superko HR, O'Connor CM. Effectiveness of once-nightly dosing of extended-release niacin alone and in combination for hypercholesterolemia. Am J Cardiol. 1998;82:737-43.

341. Gil-Núñez AC, Vivancos-Mora J. Women and strokes: specific therapy for female patients. Rev Neurol. 2003;37(9):845-59.

342. Bousser MG, Welch KMA. Relation Between Migraine and Stroke. Lancet Neurology. 2005;4(9):533-42.

343. Weinberger J. Stroke and migraine. Current Cardiology Reports. 2007;9(1):13-9.

344. Etminan M, Takkouche B, Isorna FC, Samii A. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. BMJ. 2005;330(7482):63.

345. Kurth T, Slomke MA, Kase CS, et al. Migraine, headache, and the risk of stroke in women: a prospective study. Neurology. 2005;64(6):1020-6.

346. Kurth T, Gaziano JM, Cook NR, Logroscino G, Diener HC, Buring JE. Migraine and risk of cardiovascular disease in women. JAMA. 2006;296(3):283-91.

347. Kurth T, Gaziano JM, Cook NR, et al. Migraine and risk of cardiovascular disease in men. Arch Intern Med. 2007;167(8):795-801.

348. Stang PE, Carson AP, Rose KM et al. Headache, cerebrovascular symptoms, and stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. Neurology 2005;64(9):1573-7.

349. Makani J, Williams TN, Marsh K. Sickle cell disease in Africa: burden and research priorities. Ann Trop Med Parasitol. 2007;101(1):3-14.

350. Mehta SH, Adams RJ. Treatment and prevention of stroke in children with sickle cell disease. Curr Treat Options Neurol. 2006;8(6):503-12.

351. Abboud MR, Atweh GF. Prevention and management of strokes in patients with sickle cell disease. Curr Hematol Rep. 2006;5(1):15-22.

352. Howard J, Davies SC. Sickle cell disease in North Europe. Scand J Clin Lab Invest. 2007;67(1):27-38.

353. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, Miller ST, Embury S, Moohr JW, et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. Blood. 1998;91:288-94.

354. Hulbert ML, Scothorn DJ, Panepinto JA, Scott JP, Buchanan GR, Sarnaik S, et al. Exchange blood transfusion compared with simple transfusion for first overt stroke is associated with a lower risk of subsequent stroke: a retrospective cohort study of 137 children with sickle cell anemia. J Pediatr. 2006;149:710-12.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

355. Hirst C, Wang WC. Blood transfusion for preventing stroke in people with sickle cell disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 1. Art. No.: CD003146.

356. [NICE-AF] National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Atrial fibrillation: national clinical guideline for management in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians; 2006.

357. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. Europace. 2006;8(9):651-745.

358. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Go AS, Halperin JL, Manning WJ. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest. 2004;26(3 Suppl):429S-456S.

359. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Acute coronary syndromes. Edinburgh: SIGN; 2007 [Consultado el 19 de marzo de 2008]. SIGN Publication No. 93. Disponible en: http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/93/index.html

360. Cooper A, Skinner J, Nherera L, Feder G, Ritchie G, Kathoria M, et al. Clinical Guidelines and Evidence Review for Post Myocardial Infarction: Secondary prevention in primary and secondary care for patients following a myocardial infarction. London: National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners; 2007.

361. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, et al. ESC Committee for Practice guidelines. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2007;28(2):230-68.

362. Wolf PA, Abbot RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham Study. Stroke. 1991;22:983-8.

363. Wang TJ, Massaro JM, Levy D, Vasan RS, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community. The Framingham Heart Study. JAMA. 2003;290:1049-56.

364. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. JAMA. 2001;285:2864-70.

365. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis. Ann Intern Med. 1999;131:492-501.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia podría estar revisada.

366. Levy S, Camm AJ, Saksena S, Aliot E, Breithardt G, Crijns H, et al. International consensus on nomenclature and classification of atrial fibrillation; a collaborative project of the Working Group on Arrhythmias and the Working Group on Cardiac Pacing of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Europace. 2003;5(2):119-22.

367. Lip GY, Boos C. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation. Heart. 2006;92:155-61.

368. Kalra L, Lip GY. Antithrombotic treatment for atrial fibrillation. Heart. 2007;93:39-44.

369. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. Circulation. 2007; 115:2689-96.

370. Kakar P, Lane D, Lip GYH. Bleeding risk stratification models in deciding on anticoagulation in patients with atrial fibrillation: a useful complement to stroke risk stratification schema. Chest. 2006;130:1296-9.

371. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. Am J Med. 1998;105:91-9.

372. Kuijer PMM, Hutten BA, Prins MH, Büller HR. Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thromboembolism. Arch Intern Med. 1999;159:457-60.

373. Shireman T, Mahnken JD, Howard PA, et al. Development of a contemporary bleeding risk model for elderly warfari recipients. Chest. 2006;130:1390-6.

374. Lane DA, Lip GY. Barriers to anticoagulation in patients with atrial fibrillation. Changing physician-related factors. Stroke. 2008;39:7-9.

375. Aguilar M, Hart R. Antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 4. Art. No.: CD001925.pub2

376. Aguilar M, Hart R. Oral anticoagulants for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 3. Art. No.: CD001927.pub2

377. Aguilar M, Hart R, Pearce LA. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no history of stroke or transient ischemic attacks. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 3. Art. No.: CD006186.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

378. 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.

379. Lip GY, Edwards SJ. Stroke prevention with aspirin, warfarin and ximelagatran in patients with non-valvular atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. Thromb Res. 2006;118(3):321-33(b).

380. Perret-Guillaume C, Wahl DG. Low-dose warfarin in atrial fibrillation leads to more thromboembolic events without reducing major bleeding when compared to adjusted-dose. A meta-analysis. Thromb Haemost. 2004;91(2):394-402.

381. Van Walraven C, Hart RG, Singer DE, Laupacis A, Connolly S, Pertersen P, et al. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. JAMA. 2002;288(19):2441-8.

382. Healey JS, Hart RG, Pouge J, Pfeffer MA, Hohnloser SH, De Caterina R, et al. Risks and Benefits of Oral Anticoagulation Compared With Clopidogrel Plus Aspirin in Patients With Atrial Fibrillation According to Stroke Risk. The Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial With Irbesartan for Prevention of Vascular Events (ACTIVE-W). Stroke. 2008;39(5)1482-6. [Epub ahead of print].

383. Pérez-Gómez F, Alegría E, Berjón J, Iriarte JA, Zumalde J, Salvador A, et al. Comparative effects of antiplatelet, anticoagulant, or combined therapy in patients with valvular and nonvalvular atriall fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2004; 44(8):1557-66.

384. Mant J, Hobbs FDR, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomized controlled trial. Lancet. 2007;370:493-503.

385. The AMADEUS Investigators. Comparison of idraparinux with vitamin K antagonists for prevention of thromboembolism in patients with arterial fibrillation: a randomised, open-label, non-inferiority trial. Lancet. 2008;371:315-21.

386. Lip GYH, Agnelli G, Thach AA, Knight E, Rost D, Tangelder MJ. Oral anticoagulation in atrial fibrillation: A pan-European patient survey. Eur J Intern Med. 2007;18(3):202-8.

387. Man-Son-Hing M, Gage BF, Montgomery AA, Howitt A, Thomson R, Devereaux PJ, Protheroe J, Fahey T, Armstrong D, Laupacis A. Preference-based antithrombotic therapy in atrial fibrillation: implications for clinical decision making. Med Decis Making. 2005;25(5):548-59.

388. Devereaux PJ, Anderson DR, Gardner MJ, et al. Differences between perspectives of physicians and patients on anticoagulation in patients with atrial fibrillation: observational study. BMJ. 2001;323(7323):1218-22.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

389. Odegaard KJ. [Self-management in anticoagulationa–a meta-analysis]. Tidsskr Nor Laegeforen. 2004;124:2900-3.

390. Siebenhofer A, Berghold A, Sawicki PT. Systematic review of studies of self-management of oral anticoagulation. Thromb Haemost. 2004;91:225-32.

391. Heneghan C, Alonso-Coello P, García-Alamino J, Perera R, Meats E, Glasziou P. Self-monitoring of oral anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2006;367:404-11.

392. Christensen TD, Johnsen SP, Hjortdal VE, Hasenkam JM. Self-management of oral anticoagulant therapy: a systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol. 2007;118(1):54-61.

393. Brown A, Wells P, Jaffey J, McGahan L, Poon M-C, Cimon K, Campbell K. Point-of-care monitoring devices for long-term oral anticoagulation therapy: clinical and cost effectiveness [Technology report No. 72]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.

394. Connock M, Stevens C, Fry-Smith A, Jowett S, Fitzmaurice D, Moore D, Song F. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of different models of managing long-term oral anticoagulation therapy: a systematic review and economic modelling. Health Technol Assess. 2007; 11(38):iii-iv, ix-66.

395. Regier DA, Sunderji R, Lynd LD, Gin K, Marra CA. Cost-effectiveness of self-managed versus physician-managed oral anticoagulation therapy. CMAJ. 2006 Jun 20;174(13):1847-52.

396. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, van de Werf F, et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the rosk of 6-months postdischarge death in an international registry. JAMA. 2004;291(22):2727-33.

397. Wienbergen H, Schiele R, Gitt AK, Schneider S, Heer T, Gottwik M, et al. for the Myocardial Infarction Registry (MIR) and Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction (MITRA) Study Groups. Incidence, risk factors, and clinical outcome of stroke after acute myocardial infarction in clinical practice. Am J Cardiol. 2001;87:782-5.

398. Tanne D, Gottlieb S, Hod H, Reicher-Reiss H, Boyko V, Behar S, for the Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial (SPRINT) and Israeli Thrombolytic Survey Groups. Incidence and mortality from early stroke associated with acute myocardial infarction in the prethrombolytic and thrombolytic eras. J Am Coll Cardiol. 1997;30:1484-90.

399. Mooe T, Eriksson P, Stegmayr B. Ischemic stroke after acute myocardial infarction: a population-based study. Stroke. 1997;28:762-7.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

400. Mahaffey KW, Granger CB, Sloan MA, Thompson TD, Gore JM, Weaver WD, et al. Risk factors for inhospital nonhemorrhagic stroke in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolysis: results from GUSTOI. Circulation. 1998;97:757-64.

401. Loh E, Sutton MS, Wun CC, Rouleau JL, Flaker GC, Gottlieb SS, Lamas GA, Moye LA, Goldhaber SZ, Pfeffer MA. Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction. N Engl J Med. 1997;336:251-7.

402. Spirito P, Bellotti P, Chiarella F, Domenicucci S, Sementa A, Vecchio C. Prognostic significance and natural history of left ventricular thrombi in patients with acute anterior myocardial infarction: a two-dimensional echocardiographic study. Circulation. 1985;72:774-80.

403. 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.

404. Gent M. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet. 1996;348(9038):1329-39.

405. Yusuf S, Mehta SR, Zhao F, Gersh BJ, Commerford PJ, Blumenthal M, et al. Early and late effects of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. Circulation. 2003;107:966-72.

406. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Acute coronary syndromes. Edinburgh: SIGN; 2007 [Consultado el 19 de marzo de 2008]. SIGN Publication No. 93. Disponible en: http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/93/index.html

407. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2005; 366:1607-21.

408. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson BJ, López-Sendón JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. N Eng J Med. 2005;352:1179-89.

409. Anand SS, Yusuf S. Oral anticoagulant therapy in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. JAMA. 1999;282(21):2058-67.

410. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, Arnesen H. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. N Engl J Med 2002; 347(13):969-74.

411. Van Es RF, Jonker JJ, Verheugt FW, Deckers JW, Grobbee DE, Antithrombotics. Aspirin and coumadin after acute coronary syn-

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y la vigencia de la misma no ha sido revisada.

dromes (the ASPECT-2 study): a randomised controlled trial. Lancet. 2002;360(9327):109-13.

412. Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD, Lawler E, Cook JR. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with estimates of risk benefit. Ann Intern Med. 2005;143:241-50.

413. Prospective Studies Collaboration, Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. Lancet. 2007;370(9602):1829-39.

414. Dunkman WB, Johnson GR, Carson PE, Bhat G, Farrell L, Cohn JN, for the V-HeFT VA Cooperative Studies Group. Incidence of thromboembolic events in congestive heart failure. Circulation. 1993;87:VI94-101.

415. Lip GYH. Intracardiac thrombus formation in cardiac impairment: Investigation and the Role of Anticoagulant Therapy. Postgrad Med J. 1996;72:731-8.

416. Lip GYH, Chung I. Antiplatelet agents versus control or anticoagulation for heart failure in sinus rhythm. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2000, Issue 2. Art. No.: CD003333.

417. Cleland JG, Findlay I, Jafri S, Sutton G, Falk R, Bulpitt C, et al. The Warfarin/Aspirin Study in Heart failure (WASH): a randomized trial comparing antithrombotic strategies for patients with heart failure. Am Heart J. 2004;148:157-64.

418. Dries DL, Domanski MJ, Waclawiw MA, Gersh BJ. Effect of antithrombotic therapy on risk of sudden coronary death in patients with congestive heart failure. Am J Cardiol. 1997;79:909-13.

419. Massie BM, Krol WF, Ammon SE, Armstrong PW, Cleland JG, Collins JF, et al. The Warfarin and Antiplatelet Therapy in Heart Failure trial (WATCH): rationale, design, and baseline patient characteristics. J Card Fail. 2004;10(2):101-12.

420. Laplace G, Lafitte S, Labeque JN, Perron JM, Baudet E, Deville C, et al. Clinical significance of early thrombosis after posthetic mitral alave replacement: a prospective monocentric study of 680 pacients. J Am Coll Cardiol. 2004;43:1283-90.

421. Heras M, Chesebro JH, Fuster V, Penny WJ, Grill DE, Bailey KR, et al. High risk of thromboemboli early after bioprosthetic cardiac valve replacement. J Am Coll Cardiol. 1995;25:1111-9.

422. Moinuddeen K, Quin J, Shaw R, Dewar M, Tellides G, Kopf G, et al. Anticoagulation is unnecessary after biological aortic valve replacement. Circulation. 1998;98:II95-8.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

423. Gherli T, Colli A, Fragnito C, Nicolini F, Borrello B, Saccani S, et al. Comparing warfarin with aspirin after biological aortic valve replacement: a prospective study. Circulation. 2004;110:496-500.
424. Sundt TM, Zehr KJ, Dearani JA, Daly RC, Mullany CJ, McGregor CG, et al. Is early anticoagulation with warfarin necessary after bioprosthetic aortic valve replacement? J Thorac Cardiovasc Surg. 2005; 129:1024-31.
425. Hammermeister K, Sethi GK, Henderson WG, Grover FL, Oprian C, Rahimtoola SH. Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: Original report of the Veterans Affairs randomized trial. J Am Coll Cardiol. 2000;36:1152-8.
426. Little SH, Massel DR. Antiplatelet and anticoagulation for patients with prosthetic heart valves. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 4. Art. No.: CD003464.
427. Aramendi JI, Mestres CA, Martínez-León J, Campos V, Muñoz G, Navas C. Triflusal versus oral anticoagulation for primary prevention of thromboembolism after bioprosthetic valve replacement (trac): prospective, randomized, co-operative trial. Eur J Cardiothorac Surg. 2005;27(5):854-60.
428. Al-Khadra AS, Salem DN, Rand WM, Udelson JE, Smith JJ, Konstam MA. Warfarin anticoagulation and survival: a cohort analysis from the Studies of Left Ventricular Dysfunction. J Am Coll Cardiol. 1998;31:749-53.
429. Brueck M, Kramer W, Vogt P, Steinert N, Roth P; Görlach G, et al. Antiplatelet ther-apy early after bioprosthetic aortic valve replacement is unnecessary in patients without thromboembolic risk factors. Eur J Cardiothorac Surg. 2007;32(1):108-12.
430. Wood P. An appreciation of mitral stenosis, I: clinical features. Br Med J. 1954;4870:1051-63.
431. Coulshed N, Epstein EJ, McKendrick CS, Galloway RW, Walker E. Systemic embolism in mitral valve disease. Br Heart J. 1970;32:26-34.
432. Adams GF, Merrett JD, Hutchinson WM, Pollock AM. Cerebral embolism and mitral stenosis: survival with and without anticoagulants. J Neurol Neurosurg Psych. 1974;37:378-83.
433. Abernathy WS, Willis PW 3rd. Thromboembolic complications of rheumatic heart disease. Cardiovasc Clin. 1973;5(2):131-75.
434. Caplan LR, D'Cruz I, Hier DB, Reddy H, Shah S. Atrial size, atrial fibrillation, and stroke. Ann Neurol. 1986;19:158-61.
435. Cassella K, Abelmann WH, Ellis LB. Patients with mitral stenosis and systemic emboli. Arch Intern Med. 1964;114:773

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica, su vigencia no ha sido revisada.

436. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: II. Echocardiographic features of patients at risk. Ann Intern Med. 1992;116(1):6-12.

437. Zabalgoitia M, Halperin JL, Pearce LA, Blackshear JL, Asinger RW, Hart RG. Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Investigators. J Am Coll Cardiol. 1998;31(7):1622-6.

438. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators Committee on Echocardiography. Transesophageal echocardiographic correlates of thromboembolism in high-risk patients with nonvalvular atrial fibrillation. Ann Intern Med. 1998;128(8):639-47.

439. Patients with nonvalvular atrial fibrillation at low risk of stroke during treatment with aspirin: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Study. The SPAF III Writing Committee for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. JAMA. 1998;279:1273-7.

440. Freed LA, Levy D, Levine RA, Larson MG, Evans JC, Fuller DL, et al. Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse. N Engl J Med 1999;341:1-7.

441. Rosenberg CA, Derman GH, Grabb WC, Buda AJ. Hypomastia and mitral-valve prolapse: evidence of a linked embryologic and mesenchymal dysplasia. N Engl J Med. 1983;309:1230-2.

442. Zuppiroli A, Rinaldi M, Kramer-Fox R, Favilli S, Roman MJ, Devereux RB. Natural history of mitral valve prolapse. Am J Cardiol. 1995;75:1028-32.

443. Nishimura RA, McGoon MD, Shub C, Miller FA Jr., Ilstrup DM, Tajik AJ. Echocardiographically documented mitral-valve prolapse: long-term follow-up of 237 patients. N Engl J Med. 1985;313:1305-9.

444. Avierinos JF, Gersh BJ, Melton LJ III, Bailey KR, Shub C, Nishimura RA, et al. Natural history of asymptomatic mitral valve prolapse in the community. Circulation. 2002;106:1355-61.

445. Marks AR, Choong CY, Sanfilippo AJ, Ferre M, Weyman AE. Identification of high-risk and low-risk subgroups of patients with mitral-valve prolapse. N Engl J Med. 1989;320:1031-6.

446. Bonow RO, Carabello BA, Kanu C, de Leon Ac, Faxon DP, Freed MD, et al. 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): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. Circulation. 2006;114(5):e84-231.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

447. Nadareishvili ZG, Rothwell PM, Beletsky V, Pagniello A, Norris JW. Long-term risk of stroke and other vascular events in patients with asymptomatic carotid artery stenosis. Arch Neurol. 2002;59:1162-6.

448. Álvarez García B, Escribano Ferrer JM, Matas Docampo M. Isquemia Cerebrovascular Extracraneal, Bases generales y Diagnóstico en: Tratado de las Enfermedades Vasculares, Vol II. Barcelona: Viguera; 2006;711-28.

449. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Kittner SJ, Bond MG, Wolfson SK Jr, et al. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group. Stroke. 1992;23(12):1752-60.

450. Abbott AL, Chambers BR, Stork JL, Levi CR, Bladin CF, Donnan GA. Embolic signals and prediction of ipsilateral stroke or transient ischemic attack in asymptomatic carotid stenosis: a multicenter prospective cohort study. Stroke. 2005;36(6):1128-33.

451. Fairhead JF, Rothwell PM. Underinvestigation and undertreatment of carotid disease in elderly patients with transient ischaemic attack and stroke: comparative population based study. BMJ. 2006;333:525-7.

452. Chambers BR, Donnan GA. Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2005, Issue 4. Art. No.: CD001923.

453. Connors JJ, Sacks D, Furlan AJ, Selman WR, Russell EJ, Stieg PE, et al. Training, competency, and credentialing standards for diagnostic cervicocerebral angiography, carotid stenting, and cerebrovascular intervention: a joint statement from the American Academy of Neurology, the American Association of Neurological Surgeons, the American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology, the American Society of Neuroradiology, the Congress of Neurological Surgeons, the AANS/CNS Cerebrovascular Section, and the Society of Interventional Radiology. Neurology. 2005;64(2):190-8.

454. Bond R, Rerkasem K, Cuffe R, Rothwell PM. A Systematic Review of the Associations between Age and Sex and the Operative Risks of Carotid Endarterectomy. Cerebrovasc Dis. 2005;20:69-77.

455. Bond R, Rerkasem K, Rothwell PM. Systematic Review of the Risks of Carotid Endarterectomy in Relation to the Clinical Indication for and Timing of Surgery. Stroke. 2003;34;2290-1.

456. Engelter S, Lyrer P. Antiplatelet therapy for preventing stroke and other vascular events after carotid endarterectomy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 3. Art. No.: CD001458. DOI:10.1002/14651858.CD001458.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

457. Kilaru S, Korn P, Kasirajan K, Lee TY, Beavers FP, Lyon RT, et al. Is carotid angioplasty and stenting more cost effective than carotid endarterectomy? J Vasc Surg. 2003;37(2):331-9.

458. Park B, Mavanur A, Dahn M, Menzoian J. Clinical outcomes and cost comparison of carotid artery angioplasty with stenting versus carotid endarterectomy. J Vasc Surg. 2006;44(2):270-6.

459. Luebke T, Aleksic M, Brunkwall J. Meta-analysis of Randomized Trials Comparing Carotid Endarterectomy and Endovascular Treatment. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2007;34:470-9.

460. 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.

461. 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.

462. Wolff T, Guirguis-Blake J, Miller T, Gillespie M, Harris R. Screening for Asymptomatic Carotid Artery Stenosis. Evidence Synthesis no. 50. AHRQ publication no. 08-05102-EF-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; December 2007 [consultado el 20 de marzo de 2008]. Disponible en: www.preventiveservices.ahrq.gov

463. Bartolucci AA, Howard G. Meta-analysis of data from the six primary prevention trials of cardiovascular events using aspirin. Am J Cardiol. 2006;98(6):746-50.

464. Eidelman RS, Hebert PR, Weisman SM, Hennekens CH. An update on aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease. Arch Intern Med. 2003;163(17):2006-10.

465. Hayden M, Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the US Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2002; 136(2):161-72.

466. Hart RG, Halperin JL, McBride R, Benavente O, Man-Son-Hing M, Kronmal RA. Aspirin for the primary prevention of stroke and other Major vascular events: meta-analysis and hypotheses. Arch Neurol. 2000;57:326-32.

467. Sanmuganathan PS, Ghahramani P, Jackson PR, Wallis EJ, Ramsay LE. Aspirin for primary prevention of coronary heart disease: safety and absolute benefit related to coronary risk derived from meta-analysis of randomised trials. Heart. 2001;85(3):265-71.

468. Ibáñez L, Vidal X, Vendrell L, Moretti U, Laporte JR, Spanish-Italian Collaborative Group for the Epidemiology of Gastrointestinal Bleeding. Upper gastrointestinal bleeding associated with antiplatelet drugs. Aliment Pharmacol Ther. 2006;23(2):235-42.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada.

469. Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, Steinhubl SR. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease. JAMA. 2007;297(18):2018-24.

470. Kelly JP, Kaufman DW, Jurgelon JM, Sheehan J, Koff RS, Shapiro S. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. Lancet. 1996;348(9039):1413-6.

471. Derry, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. BMJ. 2000;321(7270):1183-7.

472. García-Rodríguez LA, Hernández-Díaz S, de Abajo FJ. Association between aspirin and upper gastrointestinal complications: systematic review of epidemiological studies. Br J Clin Pharmacol. 2001; 52(5):563-71.

473. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown DL. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA. 2006;295(3):306-13.

474. Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC, Avanzini F, Tognoni G, Nicolucci A. Primary prevention of cardiovascular events with low-dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients: results of the Primary Prevention Project (PPP) trial. Diabetes Care. 2003;26:3264-72.

475. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14. ETDRS Investigators. JAMA. 1992 Sep 9;268(10):1292-300.

476. Bates SM, Greer IA, Hirsh J, Ginsberg JS. Use of antithrombotic agents during pregnancy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest. 2004;126(3 Suppl): 627S-644S.

477. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled trials. Arch Intern Med. 1994; 154:1449-57.

478. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. Am J Med. 1998;105:91-9.

479. Aspinall SL, DeSanzo BE, Trilli LE, Good CB. Bleeding Risk Index in an anticoagulation clinic. Assessment by indication and implications for care. J Gen Intern Med. 2005;20:1008-13.

480. Viennet D, Cannamela A, Gonthier R. Oral anticoagulant-related hemorrhagic complications in emergency ward patients aged 75 and over: Contribution of a predictive bleeding index. Jeur. 2004;17:15-20.

481. Wells PS, Forgie MA, Simms M, Greene A, Touchie D, Lewis G, et al. The outpatient bleeding risk index: validation of a tool for predicting

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada.

bleeding rates in patients treated for deep venous thrombosis and pulmonary embolism. Arch Intern Med. 2003;163:917-20.

482. Kuijer PM, Hutten BA, Prins MH, et al. Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thromboembolism. Arch Intern Med. 1999;159:457-60.

483. Shireman TI, Mahnken JD, Howard PA, et al. Development of a contemporary bleeding risk model for elderly warfarin recipients. Chest. 2006;130:1390-6.

484. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). Am Heart J. 2006;151:713-719.

485. Sarti C, Tuomilehto J, Salomaa V, Sivenius J, Kaarsalo E, Harva EV, et al. Epidemiology of subarachnoid hemorrhage in Finland from 1983 to 1985. Stroke. 1991;22:848-53.

486. Kiyohara Y, Ueda K, Hasuo Y, Wada J, Kawano H, Kato I, et al. Incidence and prognosis of subarchnoid in Japanese rural community. Stroke. 1989;20:1150-5.

487. Broderick JP, Brott T, Tomsick T, Huster G, Miller R. The risk of Subarachnoid and intracerebral hemorrhages in blacks as compared with withes. N Engl J Med. 1992;326:733-6.

488. Inagawa T, Tokuda Y, Ohbayashi N, Takayama M, Moritake K. Study of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Izumo City, Japan. Stroke. 1995;26:761-6.

489. Kopitnik TA, Samson DS. Management of subarachnoid hemorrhage. L Neurol Neurosurg Psychiatry. 1993;56:947-59.

490. Van Crevel H, Habbema JD, Braakman R. Decision analysis of the management of incidental intracraneal saccular aneurysms. Neurology. 1986;36:1335-9.

491. Ferguson GG. Physical factors in the initiation, growth, and rupture of human intracranial saccular aneurysms. J Neurosurg. 1972;37:666-77.

492. Sekhar LN, Heros RC. Origin, growth, and rupture of saccular aneurysms: a review. Neurosurgery. 1981;8:248-60.

493. Wermer MJ, van der Schaaf IC, Algra A, Rinkel GJ. Risk of rupture of unruptured intracranial aneurysms in relation to patient and aneurysm characteristics: an updated meta-analysis. Stroke. 2007;38(4):1404-10.

494. Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J 3rd, et al. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. Lancet. 2003;362:103-10.

Han transcurrido más de 5 años desde la aprobación de esta Guía de Práctica Clínica, su vigencia no ha sido revisada.

495. Higashida RT, Lahue BJ, Torbey MT, Hopkins LN, Leip E, Hanley DF. Treatment of unruptured intracranial aneurysms: a nationwide assessment of effectiveness. AJNR Am J Neuroradiol. 2007;28(1):146-51.

496. Wu CM, McLaughlin K, Lorenzetti DL, Hill MD, Manns BJ, Ghali WA. Early Risk of Stroke After Transient Ischemic Attack: A Systematic Review and Meta-analysis. Arch Intern Med. 2007;167:2417-22.

497. Kaplan RC, Tirschwell DL, Longstreth WT, Manolio TA, Heckbert SR, Lefkowitz D, et al. Vascular events, mortality, and preventive therapy following ischemic stroke in the elderly. Neurology. 2005;65:835-42.

498. Wolfe CD, Tilling K, Beech R, Rudd AG. Variations in case fatality and dependency from stroke in western and central Europe. The European BIOMED Study of Stroke Care Group. Stroke. 1999;30(2):350-6.

499. Counsell C, Dennis M, McDowall M, Warlow C. Predicting outcome after acute and subacute stroke: development and validation of new prognostic models. Stroke. 2002;33:1041-7.

500. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet. 2001;358(9287):1033-41.

501. Dennis MS, Burn JP, Sandercock PA, Bamford JM, Wade DT, Warlow CP. Long-term survival after first-ever stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. Stroke. 1993;24(6):796-800.

502. Purroy F, Montaner J, Delgado Martínez P, Arenillas Lara JF, Molina CA, Santamarina E, et al. Utilidad de la realización de un estudio ultrasonográfico precoz en el pronóstico a corto plazo de los pacientes con un ataque isquémico transitorio. Med Clin (Barc). 2006;126:647-50.

503. Purroy F, Molina CA, Montaner J, Álvarez Sabín J. Absence of usefulness of abcd score in the early risk of stroke of transient ischemic attack patients. Stroke. 2007;38:855-6(a).

504. Johnston SC, Gress DR, Browner WS, Sidney S. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. JAMA. 2000; 284(22):2901-6.

505. Rothwell PM, Giles MF, Flossmann E, Lovelock CE, Redgrave JN, Warlow CP, et al. A simple score (ABCD) to identify individuals at high early risk of stroke after transient ischaemic attack. Lancet. 2005;366(9479):29-36.

506. Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, Giles MF, Elkins JS, Bernstein AL, et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. Lancet. 2007;369:283-92.

507. Bray JE, Coughlan K, Bladin C. Can the ABCD Score be dichotomised to identify high-risk patients with transient ischaemic attack in the emergency department? Emerg Med J. 2007;24(2):92-5.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada.

508. Koton S, Rothwell PM. Performance of the ABCD and ABCD2 scores in TIA patients with carotid stenosis and atrial fibrillation. Cerebrovasc Dis. 2007;24(2-3):231-5.

509. Tsivgoulis G, Spengos K, Manta P, Karandreas N, Zambelis T, Zakopoulos N, et al. Validation of the ABCD score in identifying individuals at high early risk of stroke after a transient ischemic attack: a hospital-based case series study. Stroke. 2006;37(12):2892-7.

510. Cucchiara BL, Messe SR, Taylor RA, Pacelli J, Maus D, Shah Q, et al. Is the ABCD score useful for risk stratification of patients with acute transient ischemic attack? Stroke. 2006;37(7):1710-4.

511. Álvarez Sabín J, Quintana Luque M, Rodríguez M, Arboix A, Ramírez-Moreno J, Fuentes B. Validation of the Essen risk scale and its adaptation to the Spanish population. Modified Essen risk scale. Neurologia. 2008; [Epub ahead of print] Spanish.

512. Purroy F, Montaner J, Molina CA, Delgado P, Ribo M, Álvarez-Sabín J. Patterns and predictors of early risk of recurrence following transient ischemic attack regarding etiological subtypes. Stroke. 2007;38:3225-9(b).

513. Abilleira S, Ribera A, Sánchez E, Roquer J, Duarte E, Tresserras R, et al. La Atención Hospitalaria al Paciente con Ictus en Cataluña. Resultados del "Primer Audit Clínic de l'Ictus. Catalunya, 2005/2006". Gaceta Sanitaria. 2008 (en prensa).

514. Brophy MT, Snyder KE, Gaehde S, Ives C, Gagnon D, Fiore LD. Anticoagulant use for atrial fibrillation in the elderly. J Am Geriatr Soc. 2004;52:1151-6.

515. Holroyd-Leduc JM, Kapral MK, Austin PC, Tu JV. Sex differences and similarities in the management and outcome of stroke patients. Stroke. 2000;31:1833-7.

516. Rigler SK, Webb MJ, Patel AT, Lai SM, Duncan PW. Use of antihypertensive and antithrombotic medications after stroke in community-based care. Ann Pharmacother. 2001;35:811-6.

517. Hillen T, Dundas R, Lawrence E, Stewart JA, Rudd AG, Wolfe CD. Antithrombotic and antihypertensive management 3 months after ischemic stroke: a prospective study in an inner city population. Stroke. 2000;31:469-75.

518. Reims HM, Kjeldsen SE, Brady WE, Dahlof RB, Devereux RB, Julius S, et al. Alcohol consumption and cardiovascular risk in hypertensives with left ventricular hypertrphy: The LIFE study. J Hum Hypertens. 2004;18:381-9.

519. Aguilar D, Skali H, Moye LA, Lewis EF, Gaziano JM, Rutheford JD, et al. Alcohol consumption and prognosis in patients with left ventricular systolic dysfunction after a myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 2004;43:2015-21.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

520. 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.

521. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease. Edinburgh: SIGN; 2007 [Consultado el 17 de marzo de 2008]. SIGN Publication No. 97. Disponible en: http://www.sign.ac.uk/ pdf/sign97.pdf

522. Iso H, Date C, Yamamoto A, Toyoshima H, Watanabe Y, Kikuchi S, Koizumi A, Wada Y, Kondo T, Inaba Y, Tamakoshi A; JACC Study Group. Smoking cessation and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: the JACC Study. Am J Epidemiol. 2005;161:170-9.

523. Myint PK, Welch AA, Bingham SA, Luben RN, Wareham NJ, Day NE, Khaw KT. Smoking predicts long-term mortality in stroke: The European Prospective Investigation into Cancer (EPIC)-Norfolk prospective population study. Prev Med. 2006;42:128-31.

524. Duncan P, Studenski S, Richards L, Gollub S, Lai SM, Reker D, et al. Randomized clinical trial of therapeutic exercise in subacute stroke. Stroke. 2003;34:2173-80.

525. Pla Director de la Malaltia Vascular Cerebral, coordinació. Guia de pràctica clínica de l'ictus. Actualització: gener 2007. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2007.

526. Dey DK, Rothenberg E, Sundh V, Bosaeus I, Steen B. Waist circumference, body mass index, and risk for stroke in older people: a 15 year longitudinal population study of 70-year-olds. J Am Geriatr Soc. 2002 Sep;50(9):1510-8.

527. Gil-Núñez AC, Vivancos-Mora J. Blood pressure as a risk factor for stroke and the impact of antihypertensive treatment. Cerebrovasc Dis. 2005;20(suppl 2):40-52.

528. Rothwell PM, Howard SC, Spence JD; Carotid Endarterectomy Trialists' Collaboration. Relationship between blood pressure and stroke risk in patients with symptomatic carotid occlusive disease. Stroke. 2003;34(11):2583-90.

529. Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. Stroke. 2007;38(5);1655-711.

530. 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(11):2741-8.

531. Schrader J, Luders 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 Jun;36(6):1218-26.

532. Sokol SI, Portnay EL, Curtis JP, Nelson MA, Hebert PR, Setaro JF, et al. Modulation of the renin-angiotensin-aldosterone system for the secondary prevention of stroke. Neurology. 2004;63:208-13.

533. PROGRESS Collaborative Group. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. J Hypertens. 2006;24:1201-8.

534. Mancia G, DeBacker G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2007;28(12):1462-536.

535. Brotons C, Royo-Bordonada MA, Álvarez-Sala L, Armario P, Artigao R, Conthe P, et al: Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular. Spanish adaptation of the European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention. Neurologia. 2004;19:438-9.

536. Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. Stroke. 2006;37(2):577-617.

537. Leys D, Kwiecinsky H, Bogousslavsky J, Bath P, Brainin M, Diener HC, et al for the EUSI Executive Committee and the EUSI Writing Committee. Prevention. Cerebrovasc Dis. 2004;17(suppl 2):15-29.

538. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, Goldstein LB, Hennerici H, Rudolf AE, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. N Engl J Med. 2006; 355:549-59.

539. Vergouwen M, Haan RJ, Vermeulen M, Roos Y. Statin treatment and the occurrence of hemorrhagic stroke in patients with a history of cerebrovascular disease. Stroke. 2008;39:497-502.

Han transcurrido más de 4 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica, su vigencia no ha sido revisada.

540. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. J Am Coll Cardiol. 2006 Aug 1;48(3):438-45.

541. Josan K, Majumdar SR, McAlister FA. The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. CMAJ. 2008 Feb 26;178(5):576-84.

542. Afilalo J, Duque G, Steele R, Jukema JW, de Craen AJ, Eisenberg MJ. Statins for Secondary Prevention in Elderly Patients: A Hierarchical Bayesian Meta-Analysis. J Am Coll Cardiol. 2008;51:37-45.

543. Hayward RA, Hofer TP, Vijan S. Narrative review: lack of evidence for recommended low-density lipoprotein treatment targets: a solvable problem. Ann Intern Med. 2006 Oct 3;145(7):520-30.

544. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease. Edinburgh: SIGN; 2007 [Consultado el 17 de marzo 2008]. SIGN Publication No 97. Disponible en: http://www.sign.ac.uk/pdf/sign97.pdf

545. San Vicente Blanco R, Pérez Irazusta I, Ibarra Amarica J, Berraondo Zabalegui I, Uribe Oyarbide F, Urraca García de Madinabeitia J, et al. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Osakidetza.GPC 2008/1.Vitoria-Gasteiz.

546. Magliano DJ, Rogers SL, Abramson MJ, Tonkin AM. Hormone therapy and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. BJOG. 2006;113(1):5-14.

547. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. N Engl J Med. 2001;345:1243-9.

548. Levine SR, Brey RL, Tilley BC, Thompson JL, Sacco RL, et al. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. JAMA. 2004;291(5):576-84.

549. Mohr JP, Thompson JLP, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, et al. Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study Group: A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. N Engl J Med. 2001;345:1444-51.

550. Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, Spence JD, Pettigrew LC, Howard VJ, et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. JAMA. 2004;291(5):565-75.

551. Spence JD. Homocysteine-lowering therapy: a role in stroke prevention? Lancet Neurol. 2007;6(9):830-8.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada.

552. Vitatops Trial Study Group. The VITATOPS (Vitamins to Prevent Stroke) Trial: rationale and design of an international, large, simple, randomised trial of homocysteine-lowering multivitamin therapy in patients with recent transient ischaemic attack or stroke. Cerebrovasc Dis. 2002;13(2):120-6.

553. B-Vitamin Treatmen Trialists' Collaboration. Homocysteine-lowering trials for prevention of cardiovascular events: a review of the design and power of the large randomized trials. Am Heart J. 2006; 151(2):282-7.

554. Sandercock P, Bamford J, Dennis M, Burn J, Slattery J, Jones L, et al. Atrial fibrillation and stroke: prevalence in different types of stroke and inuence on early and long term prognosis (Oxfordshire Community Stroke Project). BMJ. 1992;305:1460-5.

555. Bogousslavsky J, Hachinski VC, Boughner DR, Fox AJ, Vinuela F, Barnett HJ. Cardiac lesions and arterial lesions in carotid transient ischemic attacks. Archives of Neurology. 1986;43:223-8.

556. Harrison MJG, Marshall J. Atrial fibrillation, TIAs and completed stroke. Stroke. 1984;15:441-2.

557. Koudstaal PJ, van Gijn J, Klootwijk APJ, van der Meche FG, Kappelle LJ, et al. Holter monitoring in patients with transient and focal ischemic attacks of the brain. Stroke. 1986;17:192-5.

558. Whisnant JP, Brown RD, Petty GW, O'Fallon WM, Sicks JD, Wiebers DO. Comparison of population-based models of risk factors for TIA and ischemic stroke. Neurology. 1999;53:532-6.

559. Cerebral Embolism Task Force. Cardiogenic brain embolism. Archives of Neurology. 1986;43:71-84.

561. Saxena R (a), Koudstaal PJ. Anticoagulants for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischaemic attack. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2004, Issue 2. Art. No.: CD000185.

562. Saxena R (b), Koudstaal PJ. Anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischemic attack. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2004, Issue 4. Art. No.: CD000187.

563. 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.

564. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation. Lancet. 1996;348:633-8.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

565. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, et al. ESC Committee for Practice guidelines. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2007;28(2):230-68

566. Grunkemeier GL, Li HH, Naftel DC, Starr A, Rahimtoola SH. Long-term performance of heart valve prostheses. Curr Probl Cardiol. 2000;25:73-154.

567. Roy D, Marchand E, Gagne P, Chabot M, Cartier R. Usefulness of anticoagulant therapy in the prevention of embolic complications of atrial fibrillation. Am Heart J. 1986;112:1039-43.

568. Laupacis A, Albers G, Dunn M, Feinberg W. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Chest. 1992;102:426S-33S.

569. Devereaux PJ, Anderson DR, Gardner MJ, Putnam W, Flowerdew GJ, Brownell BF, et al. Differences between perspectives of physicians and patients on anticoagulation in patients with atrial fibrillation: observational study. BMJ. 2001;323:1218-22.

570. The SPAF III Writing Committee for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Patients with nonvalvular atrial fibrillation at low risk of stroke during treatment with aspirin: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Study. JAMA. 1998;279:1273-7.

571. Meissner I, Whisnant JP, Khandheria BK, Spittell PC, O'Fallon WM, Pascoe RD, et al. Prevalence of potential risk factors for stroke assessed by transesophageal echocardiography and carotid ultrasonography: the SPARC study. Stroke Prevention: Assessment of Risk in a Community. Mayo Clin Proc. 1999;74:862-9.

572. Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. Neurology. 2000;55:1172-9.

573. Mattioli AV, Aquilina M, Oldani A, Longhini C, Mattioli G. Atrial septal aneurysm as a cardioembolic source in adult patients with stroke and normal carotid arteries. A multicentre study. Eur Heart J. 2001;22:261-8.

574. Messe SR, Silverman IE, Kizer JR, Homma S, Zahn C, Gronseth G, et al. Practice Parameter: Recurrent stroke with patent foramen ovale and atrial septal aneurysm. Neurology. 2004;62:1042-50.

575. 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;345:1740-6.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

576. De Castro S, Cartoni D, Fiorelli M, Rasura M, Anzini A, Zanette EM, et al. Morphological and functional characteristics of patent foramen ovale and their embolic implications. Stroke. 2000;31:2407-13.

577. 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.

578. Khairy P, O'Donnell CP, Landzberg MJ. Transcatheter Closure versus Medical Therapy of Patent Foramen Ovale and Presumed Paradoxical Thromboemboli: A Systematic Review. Ann Intern Med. 2003;139(9):753.

579. González-Fajardo JA, Cenizo-Revuelta N, San José-Barrachina I, del Río-Solá ML, Gutiérrez-Alonso VM, Vaquero-Puerta C. Relación entre morfología de la placa y la clínica. Angiología. 2004;56:S97-S108.

580. 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.

581. 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.

582. Mayberg MR, Wilson SE, Yatsu F, Weiss DG, Messina L, Hershey LA, et al. Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischemia in symptomatic carotid stenosis: Veterans Affairs Cooperative Studies Program 309 Trialist Group. JAMA. 1991;266:3289-94.

583. Cina CS, Clase CM, Haynes RB. Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 1999, Issue 3. Art. No.: CD001081.

584. Ballotta E, Da Giau G, Baracchini C, Abbruzzese E, Saladini M, Meneghetti G. Early versus delayed carotid endarterectomy after a nondisabling ischemic stroke: a prospective randomized study. Surgery. 2002;131(3):287-93.

585. Welsh S, Mead G, Chant H, Picton A, O'Neill PA, McCollum CN. Early Carotid Surgery in Acute Stroke: A Multicentre Randomised Pilot Study. Cerebrovascular Diseases. 2004;18(3):200-5.

586. CAPRIE steering committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in people at risk of ischemic events (CAPRIE). Lancet. 1996;348:1329-39.

587. Gent M, Blakely JA, Easton JD, Ellis DJ, Hachinski VC, Harbison JW, et al. The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. Lancet. 1989;1:1215-20.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica, su vigencia no ha sido revisada.

588. Hass WK, Easton JD, Adams HP Jr, Pryse-Phillips W, Molony BA, Anderson S, et al. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients: Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group. N Engl J Med. 1989;321:501-7.

589. Matias-Guiu J, Ferro JM, Álvarez-Sabín J, Torres F, Jiménez MD, Lago A, et al. Comparison of triusal and aspirin for prevention of vascular events in patients after cerebral infarction: the TACIP Study: a randomized, double-blind, multicenter trial. Stroke. 2003;34(4):840-8.

590. Culebras A, Rotta-Escalante R, Vila J, Domínguez R, Abiusi G, Famulari A, et al. Triusal vs aspirin for prevention of cerebral infarction. A randomized stroke study. Neurology. 2004;62:1073-80.

591. Costa J, Ferro JM, Matías-Guiu J, Álvarez-Sabín J, Torres F. Triusal for preventing serious vascular events in people at high risk. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2005, Issue 3. Art. No.: CD004296.

592. Chen ZM, Sandercock P, Pan HC, Counsell C, Collins R, Liu LS, et al. Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke: A combined analisys of 40.000 randomized patients from the chinese acute stroke trial and the international stroke trial. Stroke. 2000;31:1240-9.

593. Verro P, Gorelick PB, Nguyen D. Aspirin plus dipiridamole versus aspirin for prevention of vascular events after stroke or TIA. Stroke. 2008;39:1358-63.

594. De Schryver EL, Algra A, van Gijn J. Dipyridamole for preventing stroke and other vascular events in patients with vascular disease. Cochrane Database Systematic Reviews. 2006, Issue 2. Art No.: CD001820.

595. ESPRIT Study Group, Halkes 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(9523):1665-73.

596. Algra A. ESPRIT Study Group. Medium intensity oral anticoagulants versus aspirin after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): a randomized controlled trial. Lancet Neurology. 2007;6(2):115-24.

597. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Boden WE, Cacoub P, CHARISMA Investigators, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med. 2006;354(16):1706-17.

598. Diener HC, Bogousslavsky 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(9431):331-7.

Han transcurrido más de 5 años desde su publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su contenido no ha sido revisada.

599. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. J Am Coll Cardiol. 2007;49(19):1982-8.

600. Diener HC, Sacco R, Yusuf S, Steering Committee, PRoFESS Study Group. Rationale, design and baseline data of a randomized, double-blind, controlled trial comparing two antithrombotic regimens (a fixed-dose combination of extended-release dipyridamole plus ASA with clopidogrel) and telmisartan versus placebo in patients with strokes: the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes Trial (PRoFESS). Cerebrovasc Dis. 2007;23(5-6):368-80.

601. Algra A, De Schryver ELLM, 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 of Systematic Reviews. 2006, Issue 3. Art. No.: CD001342.

602. De Bruijn SFTM, de Haan RJ, Stam J, for the Cerebral Venous Sinus Thrombosis Study Group. Clinical features and prognostic factors of cerebral venous and sinus thrombosis in a prospective series of 59 patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2001;70:105-8.

603. De Veber G, Andrew M, Adams C, for the Canadian Pediatric Ischemic Stroke Study Group. Cerebral sinovenous thrombosis in children. New Eng J Med. 2001;345:417-23.

604. Bousser MG, Ferro JM. Cerebral venous thrombosis: an update. Lancet Neurology. 2007;6:162-70.

605. Ferro JM, Canhao P, Stam J, Bousser MG, Barinagarrementeria F, for the ISCVT Investigators. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis. Results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). Stroke. 2004;35:664-70.

606. De Bruijn SFTM, Stam J. for the Cerebral Venous Sinus Thrombosis Study Group. Randomized, placebo-controlled trial of anticoagulant treatment with low-molecular-weight heparin for cerebral sinus thrombosis. Stroke. 1999;30:484-8.

607. Einhäupl KM, Villringer A, Meister W, Mehraein S, Garner C, Pellkofer M, et al. Heparin treatment in sinus venous thrombosis. Lancet. 1991;338:597-600.

608. Nagaraja D, Rao BSS, Taly AB, Subhash MN. Randomized controlled trial of heparinin puerperal cerebral venous/sinus thrombosis. Nimhans J. 1995;13:111-5.

609. Stam J, de Bruijn SFTM, De Veber G. Anticoagulation for cerebral sinus thrombosis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2002, Issue 4. Art. No.: CD002005.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

610. Canhao P, Falcao F, Ferro JM. Thrombolytics for cerebral sinus thrombosis: a systematic review. Cerebrovasc Dis. 2003;15:159-66.
611. Ciccone A, Canhao P, Falcao F, Ferro JM, Sterzi R. Thrombolysis for cerebral vein and dural sinus thrombosis. Stroke. 2004;35:2428.
612. Ferro JM, Canhão P, Bousser M-G, Barinagarrementeria F. Cerebral vein and dural sinus thrombosis in elderly patients. Stroke. 2005;36:1927-32.
613. Einhäupl K, Bousser MG, de Bruijn SF, Ferro JM, Martinelli I, Masuhr F, et al. EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis. Eur J Neurol. 2006;13(6):553-9.
614. Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR, et al. For the Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Trial Investigators. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. N Engl J Med. 2005; 352:1305-16.
615. He J, Whelton PK, Vu B, Klag MJ. Aspirin and risk of hemorrhagic stroke. A meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA. 1998;280:1930-5.
616. Hart RG, Tonarelli SB, Pearce LA. Avoiding central nervous system bleeding during antithrombotic therapy: recent data and ideas. Stroke. 2005;36:1588-93.
617. Fang MC, Chang Y, Hylek EM, Rosand J, Greenberg SM, Go AS, et al. Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. Ann Intern Med. 2004;141:745-52.
618. Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. N Engl J Med. 2003;349:1019-26.
619. Berwaerts J, Webster J. Analysis of risk factors involved in oral-anticoagulant-related intracranial hemorrhages. Q J Med. 2000;93:513-21.
620. Ananthasubramaniam K, Beattie JN, Rosman HS, Jayam V, Borzak S. How safely and for how long can warfarin therapy be withheld in prosthetic heart valve patients hospitalized with a major bleed? Chest. 2001;119:478-84.
621. Phan T, Koh M, Wijdicks E. Safety of discontinuation of anticoagulation in patients with intracranial hemorrhage at high thromboembolic risk. Arch Neurol. 2000;57:1710-3.
622. Eckman MH, Rosand J, Knudsen KA, Singer DE, Greenberg SM. Can patients be anticoagulated after intracerebral hemorrhage? A decision analysis. Stroke. 2003;34(7):1710-6.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

623. Keir SL, Wardlaw JM, Sandercock PA, Chen Z. Antithrombotic therapy in patients with any form of intracranial haemorrhage: a systematic review of the available controlled studies. Cerebrovasc Dis. 2002;14(3-4):197-206.

624. Boeer A, Voth E, Henze T, Prange HW. Early heparin therapy in patients with spontaneous intracerebral haemorrhage. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1991;54:466-7.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

ISBN 978-84-393-8021-4

P.V.P.: 6 euros

GOBIERNO DE ESPAÑA
MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO

www.msc.es