



Sociedad Española de Medicina Interna

PROTOS TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE

Coordinador

Demetrio Sánchez Fuentes

CAPÍTULO III

Territorio cerebrovascular

JOSÉ LUIS HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ Y JOSÉ ANTONIO RIANCHO MORAL
*Servicio de Medicina Interna. Hospital Marqués de Valdecilla.
Universidad de Cantabria.*

TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE EN LA PREVENCIÓN PRIMARIA DEL ACCIDENTE CEREBROVASCULAR

Prevención primaria del accidente cerebrovascular en individuos sanos

Evidencias

La utilidad del ácido acetilsalicílico (AAS) en la prevención primaria del ictus ha sido evaluada en varios trabajos observacionales con resultados controvertidos. Sin embargo, el mayor nivel de evidencia proviene de un metanálisis publicado en el año 2000 por Hart et al¹ y una actualización del mismo, con datos de otros tres estudios². En total se analizaron 8 ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo (un total de 59.977 pacientes), en los que se evaluaron diferentes dosis de AAS (75-990 mg/día). El AAS redujo la frecuencia global de eventos cardiovasculares (RR 0,89; IC 95% 0,82-0,96), sobre todo a expensas de una disminución sustancial del riesgo de infarto agudo de miocardio. Sin embargo, se observó un incremento mar-

ginal del riesgo de ictus (RR 1,07; IC 95% 0,95-1,22) y más hemorragias graves (RR 1,53; IC 95% 1,15-2,04). Estos resultados han sido corroborados por un reciente metanálisis en el que se analizó también el subtipo de accidente cerebrovascular agudo (ACVA)³. Se puso de manifiesto una reducción no significativa del 3% en la incidencia de ACVA isquémico (aunque con IC amplios) y un incremento del 56% en la incidencia de ictus hemorrágicos (aunque basado en un número pequeño de eventos) que rozaba la significación estadística (de una a dos hemorragias cerebrales/1.000 pacientes) (NE-II).

Recomendaciones

- El AAS aumenta el riesgo de ictus hemorrágicos y no reduce significativamente el riesgo de ictus isquémicos. Por tanto, no se recomienda su uso en sujetos sanos para la prevención de eventos cerebrovasculares (R-B).

Profilaxis primaria de accidente cerebrovascular en pacientes con fibrilación auricular

Evidencias

Existen numerosos estudios que demuestran la eficacia de la antiagregación y la anticoagulación en los pacientes con fibrilación auricular (FA)^{2,4-7}. Se detallan en un apartado posterior de esta guía.

Por otro lado, la asociación de anticoagulación y AAS no es superior a la anticoagulación aislada en la prevención del ACVA en pacientes con FA⁸ (NE- I). No hay evidencias establecidas en el momento actual acerca de la utilidad de otros antiagregantes plaquetarios en la prevención primaria del ACVA.

Recomendaciones

- El AAS reduce modestamente (en cerca del 20%) la incidencia de ictus y eventos cardiovasculares mayores en pacientes con FA de causa no valvular (R-A).
- La adición de AAS al tratamiento anticoagulante en pacientes con FA no es superior en la prevención del ACVA que la anticoagulación aislada (R-A).

Profilaxis primaria de accidente cerebrovascular en pacientes con alto riesgo cardiovascular

Evidencias

La existencia de enfermedad arteriosclerosa en algún territorio implica un aumento del riesgo de eventos isquémicos en ese y otros territorios vasculares. Así, la existencia de cardiopatía isquémica, y en particular de infarto de miocardio, se asocia a un aumento en el riesgo de ictus y otros eventos vasculares. En un metanálisis de 12 estudios y más de 18.000 pacientes, el tratamiento antiagregante redujo en un 22% la tasa global de eventos cardiovasculares (**tabla 1**). En términos absolutos, por cada

Tabla 1. Efecto del tratamiento antiagregante mantenido durante dos años en pacientes con historia de infarto de miocardio. Metaanálisis de 12 ensayos clínicos.

	Infarto de miocardio no fatal	Ictus no fatal	Muerte causa vascular	Muerte cualquier causa
Sin antiagregantes	6,5%	1,4%	9,4%	10,3%
Con antiagregantes	4,7%	0,9%	8,0%	9,2%
NNT	56	200	71	83

Modificada de Anthitrombotic Trialists' Collaboration⁸.

1.000 pacientes tratados durante un tiempo medio de 27 meses se prevenían 18 reinfartos no fatales, 5 ictus no fatales y 14 muertes de causa vascular. Ese efecto beneficioso era muy superior al perjuicio ocasionado por los efectos adversos (tres hemorragias extracraneales graves por cada 1.000 pacientes)⁸ (NE- I).

Una revisión sistemática de 39 ensayos clínicos en pacientes con enfermedad vascular periférica ha puesto de manifiesto que la terapia antiagregante (AAS o tienopiridinas) reduce los eventos vasculares graves y la mortalidad de causa vascular en estos pacientes⁹ (NE- I).

Una revisión sistemática de 11 estudios que incluyó un total de 2.428 pacientes con prótesis valvulares puso de manifiesto que el AAS a dosis bajas (100 mg/día) y el dipiridamol, añadidos a la terapia anticoagulante, reducían de forma significativa el riesgo de embolismos sistémicos (OR 0,39; IC 95% 0,28-0,56), aunque también se elevaba significativamente el riesgo de hemorragia grave (OR 1,66; IC 95% 1,2-2,3) (NE- I). En las bioprótesis se aconseja anticoagulación oral durante los primeros tres meses tras la implantación con INR 2-3 y continuar luego con AAS 300 mg/d en pacientes sin factores de riesgo asociados¹⁰ (NE- II).

Hay escasa información sobre la prevención primaria de ictus en pacientes con otras cardiopatías estructurales que se mantienen en ritmo sinusal. Sobre la base de estudios observacionales o ensayos clínicos de baja calidad se ha sugerido que el AAS puede ser útil en las siguientes situaciones^{11,12}:

1. Prolapso mitral: en pacientes menores de 65 años con signos ecocardiográficos de gravedad (NE- IV).
2. Aquinesia segmentaria del ventrículo izquierdo (NE- IV).
3. Miocardiopatía dilatada: un grupo especialmente importante es el de los pacientes con insuficiencia cardíaca en ritmo si-

nusal. Los estudios disponibles son escasos y sus resultados contradictorios. A la espera de las conclusiones de un ensayo en curso (WATCH)¹³, algunos autores sugieren su uso en pacientes con fracción de eyección <30% (NE- IV).

La diabetes mellitus aumenta claramente el riesgo de eventos cardiovasculares y las guías de práctica clínica suelen recomendar el uso de AAS como prevención primaria en estos pacientes¹⁴. Sin embargo, su efectividad parece ser menor que en los pacientes no diabéticos, habiéndose observado una reducción, no significativa estadísticamente, del 7-11%, en la incidencia de ictus y otros eventos cardiovasculares^{8,15} (NE- II).

El beneficio de la antiagregación en pacientes con hipertensión arterial se evaluó en el estudio HOT. La adición de 75 mg de AAS al tratamiento antihipertensivo se mostró eficaz a la hora de reducir la incidencia de infarto de miocardio pero no de eventos cerebrovasculares¹⁶ (NE- I).

Recomendaciones

- Se recomienda el empleo de antiagregantes plaquetarios (principalmente AAS o clopidogrel) en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad vascular periférica (R- A).
- En determinados subgrupos de pacientes con prolapso mitral, aquinesia segmentaria del ventrículo izquierdo y miocardiopatía dilatada (v. apartado de *evidencias*), el AAS podría ser útil en la prevención de eventos cerebrovasculares (R- C).
- Aunque la evidencia no es concluyente, el AAS probablemente es útil para la prevención del ACV en pacientes diabéticos (R- B).
- La adición de AAS al tratamiento antihipertensivo no tiene un efecto beneficioso en la prevención del ACV en pacientes hipertensos (R- A).

ANTIAGREGACIÓN EN LA FASE AGUDA DEL ICTUS ISQUÉMICO

Evidencias

Existe una revisión sistemática reciente de 9 ensayos clínicos y más de 40.000 pacientes (de los cuales el 97% corresponden a dos estudios, CAST e IST, que analizaron el efecto de añadir AAS a dosis de 160-300 mg/día dentro de las primeras 48 horas tras el ictus). Otros regímenes estudiados fueron ticlopidina, aspirina y dipiridamol, OKY046 (inhibidor de la tromboxano sintetasa) y abciximab. El tratamiento antiagregante precoz se asoció a los efectos siguientes:

- Reducción significativa de la probabilidad de muerte o dependencia física (OR 0,95; IC 95% 0,91-0,98). En términos absolutos, 13 pacientes (IC 95% 4-22) adicionales estarían vivos e independientes por cada 1.000 pacientes tratados con antiagregantes.
- Reducción de las muertes por cualquier causa (OR 0,92; IC 95% 0,87-0,98, equivalente a 8 pacientes por cada 1.000 tratados).
- Reducción de la probabilidad de recurrencia de ACV isquémico (OR 0,77; IC 95% 0,69-0,87; o 7 casos por cada 1.000 pacientes tratados).
- Aumento marginalmente significativo en la probabilidad de hemorragia intracraneal sintomática (OR 1,23; IC 95% 1,00-1,50; equivalente a dos casos por cada 1.000 pacientes).
- Aumento de hemorragias mayores extracraneales (OR 1,68; IC 95% 1,34-2,09; o dos casos por cada 1.000 pacientes)¹⁷ (NE- I).

Con el empleo de la fibrinólisis en la fase aguda del ictus isquémico se planteó la posibilidad de administrar AAS como terapia

adyuvante. En este contexto se recomienda no emplearla dentro de las primeras 24 horas del uso de los agentes trombolíticos¹⁸ (NE- II).

Recomendaciones

- El tratamiento antiplaquetario es efectivo y seguro en la fase aguda del ACV isquémico, ya que la reducción del riesgo de recurrencia precoz de ACVA isquémico y la mejora del pronóstico a largo plazo es mayor que el riesgo de complicaciones hemorrágicas precoces. El tratamiento antiagregante con AAS a dosis de 160 a 300 mg/día debe iniciarse lo antes posible (en las primeras 48 horas preferiblemente) tras el inicio de los síntomas deficitarios, siempre que el diagnóstico de un ACVA hemorrágico se considere improbable y no exista contraindicación para su empleo (R- A).
- En caso de intolerancia al AAS se puede emplear otro antiagregante, aunque la evidencia disponible en el caso de la fase aguda del ACVA es limitada (R- B).
- Los anticoagulantes no ofrecen un beneficio neto superior a los antiagregantes plaquetarios en el ACVA isquémico (R- A).

PREVENCIÓN SECUNDARIA DE ACCIDENTE CEREBROVASCULAR

Evidencias

El beneficio de los antiagregantes en prevención secundaria ha sido demostrado en varias revisiones sistemáticas^{7, 19}. Así, en un metanálisis de 21 ensayos clínicos con pacientes con historia de ictus o accidente isquémico transitorio (AIT), el tratamiento redujo en un 22% la tasa global de eventos cardiovasculares, incluyendo disminuciones significativas de la mortalidad global, la

Tabla 2. Efecto del tratamiento antiagregante mantenido durante tres años en pacientes con historia de ictus o accidente isquémico transitorio. Metaanálisis de 21 ensayos clínicos.

	Infarto de miocardio no fatal	Ictus no fatal	Muerte causa vascular	Muerte cualquier causa
Sin antiagregantes	2,3%	10,8%	8,7%	12,8
Con antiagregantes	1,7%	8,3%	8,0%	11,3%
NNT	167	40	143	67

Modificada de Anthitrombotic Trialists' Collaboration⁸.

mortalidad cardiovascular, la recurrencia de ictus y los infartos de miocardio (**tabla 2**). Efectos similares se demostraron también en una revisión sistemática que analizó exclusivamente el papel del AAS¹⁹ (NE- I). En estudios de prevención vascular a largo plazo tras el primer episodio ictal no se han encontrado diferencias significativas entre las dosis de 75 a 150 mg/día de AAS y dosis más altas del antiagregante. En cuanto a su seguridad, el AAS se ha asociado con discretos aumentos dosis-dependientes de síntomas gastrointestinales (náuseas, pirosis y epigastralgia) y hemorragias intra y extracraneales²⁰ (NE- I).

El dipiridamol se ha evaluado en una revisión sistemática, sin encontrarse evidencia de que este fármaco aislado sea eficaz en disminuir la mortalidad cardiovascular y en todo caso no es superior al AAS en reducir los eventos cardiovasculares²¹ (NE- I). No obstante, en un ensayo clínico aislado se encontró que la asociación de dipiridamol y AAS podía potenciar el efecto de éste en la prevención de la recurrencia de ictus (v. más adelante).

En el estudio TACIP, Matias Guiu et al²² analizaron la eficacia del triflusal (600 mg/día) y el AAS (325 mg/día) en pacientes con isquemia cerebral previa. Se analizaron un total de 2.113 pacientes que fueron seguidos durante una media de 30 meses. La inciden-

cia de ictus isquémicos o infarto de miocardio no mortales y la mortalidad vascular global fueron similares en ambos grupos. La incidencia de complicaciones hemorrágicas fue algo menor en el grupo de tratamiento con triflusal (NE- II).

Los resultados de dos revisiones sistemáticas recientes^{8,23} muestran que las tienopiridinas (ticlopidina, clopidogrel) son ligeramente más eficaces que el AAS en la reducción de eventos cardiovasculares (alrededor de un 10% en términos relativos). Sin embargo, las diferencias absolutas son escasas. Así, en una revisión Cochrane²³ que incluyó 22.656 pacientes con alto riesgo vascular se estimó que la administración de tienopiridinas en vez de AAS evitaría 11 (IC 95% 2-19) eventos vasculares graves y 7 (IC 95% 1-13) ictus por cada 1.000 pacientes tratados durante dos años. Estos resultados fueron similares en el subgrupo de pacientes con ictus previo, aunque en ellos la reducción absoluta del riesgo de ACV fue algo mayor (10,4% frente a 12%), con 16 eventos prevenidos por cada 1.000 pacientes tratados. Además se observó una menor incidencia de efectos adversos gastrointestinales, incluyendo hemorragias, en el grupo de las tienopiridinas (OR 0,71, IC 95% 0,59-0,86). Sin embargo, se puso de manifiesto una mayor incidencia de diarrea y reacciones cutáneas (NE- I).

En general, en pacientes en ritmo sinusal sin cardiopatía, la anticoagulación no ofrece beneficios sobre la antiagregación²⁴ (NE- I). Por otro lado, tampoco parece que la anticoagulación sea más eficaz que el AAS en la prevención secundaria de ictus en pacientes con foramen oval permeable²⁵ (NE- II).

En el momento actual no existen estudios de adecuada potencia para decidir cuál es el mejor tratamiento en casos de recurrencia del ictus en los pacientes que ya toman AAS (u otros antiagregantes). Además, hay que tener en cuenta que las causas de este fallo aparente del AAS pueden ser variadas (**tabla 3**)²⁶. Aun-

Tabla 3. Causas de fracaso del ácido acetilsalicílico.

- Eventos no aterotrombóticos
 - Embolismo de origen cardíaco
 - Arteritis
- Disminución de la biodisponibilidad
 - Incumplimiento terapéutico
 - Dosis inadecuada
 - Ingesta de otros fármacos (ibuprofeno, indometacina)
- Activación plaquetaria por vías no bloqueadas por el ácido acetilsalicílico
- Aumento de la producción de plaquetas (p. ej., en situaciones de estrés o cirugía), con paso a la circulación de plaquetas no expuestas al ácido acetilsalicílico
- Predisposición genética (polimorfismos de receptores de factores proagregantes, de enzimas implicadas en la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos, o del factor XIII)

Modificada de Hankey, et al²⁶.

que en un estudio no aleatorizado de 134 pacientes que habían sufrido un ictus mientras tomaban AAS, Levine et al²⁷ observaron que la asociación de AAS y clopidogrel fue bien tolerada y se asoció a una baja tasa de recurrencia (3,7% en 18 meses) (NE- IV), los resultados del estudio MATCH⁴⁰ nos muestran que la asociación de AAS a clopidogrel en pacientes de alto riesgo que han tenido un infarto cerebral o un AIT origina un pequeño descenso no significativo de eventos isquémicos y un incremento significativo del número de hemorragias (NE-I).

Recomendaciones

- El tratamiento antiagregante reduce la recurrencia de nuevos eventos cerebrovasculares y la mortalidad cardiovascular global en pacientes con historia de ictus isquémico o AIT, por lo que se recomienda su utilización en aquellos pacientes que han sufrido uno de estos episodios de origen no cardioembólico (R-A).

- El AAS, en dosis de 75-325 mg/día, el clopidogrel, la combinación de AAS + dipiridamol de liberación retardada o el triflusal son tratamientos con eficacia demostrada (R-A). Aunque el clopidogrel puede ser ligeramente más eficaz que el AAS, atendiendo a razones de coste/eficacia el AAS es el antiagregante de elección en la mayoría de los pacientes.
- En pacientes con contraindicación para el uso de AAS el clopidogrel es una alternativa eficaz (R-A).
- En caso de recurrencia de eventos isquémicos a pesar del tratamiento con AAS parece razonable el cambio a clopidogrel (R-C).

PACIENTES CON ESTENOSIS CAROTÍDEA

Evidencias

Varios estudios han demostrado que la endarterectomía es preferible al tratamiento médico en los pacientes con una estenosis carotídea avanzada (superior al 70%), especialmente si es sintomática, de manera que disminuye aproximadamente al 50% el riesgo de nuevos eventos cerebrovasculares²⁸⁻³⁰ (NE- I).

En una reciente revisión sistemática que incluyó 6 ensayos con un total de 907 pacientes se analizó el efecto de la terapia antiagregante (AAS en la mayor parte de los casos) tras la endarterectomía carotídea. Se concluyó que los agentes antiplaquetarios, aunque no reducen significativamente la mortalidad global, sí disminuyen la incidencia global de ictus de cualquier tipo (incluyendo los hemorrágicos). La OR fue de 0,58 (IC 95% 0,34-0,98). En el análisis no se detectaron diferencias significativas en la frecuencia de eventos particulares, isquémicos o hemorrágicos, si bien su potencia era escasa³¹ (NE- I). La Sociedad Española de Neurología recomienda que si el paciente está tomando AAS

deberá mantenerse la prescripción a lo largo del período perioperatorio, a no ser que el riesgo de sangrado sea muy alto. En los pacientes que toman clopidogrel éste debe retirarse entre una y dos semanas antes de la endarterectomía³² (NE-V).

En prevención primaria, los trabajos que han analizado el beneficio de la antiagregación en pacientes asintomáticos con estenosis carotídea no han obtenido resultados consistentemente beneficiosos, aunque parece probable que los antiagregantes puedan ser útiles en este escenario clínico^{33,34} (NE-II).

Recomendaciones

- Tras la endarterectomía carotídea se recomienda el uso de antiagregantes plaquetarios por su efecto de reducción del riesgo de ACVA de cualquier tipo (R-A).
- Aunque la evidencia no es concluyente, los antiagregantes plaquetarios podrían ser beneficiosos en la prevención primaria de eventos vasculares en pacientes con estenosis carotídea (R-C).

ESQUEMAS COMBINADOS DE ANTIAGREGANTES

Dipiridamol y ácido acetilsalicílico

En la revisión de la *Antiplatelet Trialist' Collaboration*⁸ se puso de manifiesto que el dipiridamol, un inhibidor de la fosfodiesterasa, no tiene efectos beneficiosos en la reducción de los eventos cardiovasculares globalmente considerados (incluido el ACV isquémico) y además presenta una alta incidencia de cefalea (NE-I).

Tampoco se demostró que este fármaco aislado o su combinación con AAS redujesen la mortalidad vascular en pacientes con

enfermedad vascular arterial en una revisión sistemática reciente (26 ensayos clínicos con un total de 19.842 pacientes)²¹. Sin embargo, esa revisión concluyó que existía un beneficio significativo de la asociación dipiridamol-AAS, en comparación con el AAS solo, en la prevención secundaria de eventos cerebrovasculares. Pero ese resultado era dependiente de los datos de un estudio clínico aislado, el ESPS-2³⁵ (cuestionado por emplear una dosis de AAS de 50 mg/día) (NE- II).

Los estudios ESPRIT y ProFESS, actualmente en fase de desarrollo, aportarán más datos acerca del beneficio de la combinación AAS-dipiridamol en pacientes con AIT y ACVA^{36, 37}.

Clopidogrel y ácido acetilsalicílico

El beneficio de esta combinación se ha evaluado en el estudio CURE (*Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events*), que incluyó 12.562 pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angor inestable o IAM no-Q, dentro de las primeras 24 horas). Los pacientes fueron divididos en dos grupos aleatorios: clopidogrel (300 mg como dosis de carga seguidos de 75 mg/día) y placebo (junto con AAS en ambas ramas) durante 3-12 meses. Se demostró que el tratamiento combinado con clopidogrel y AAS produce una reducción significativa del riesgo de IAM, ACVA y de muerte de origen cardiovascular del orden de un 20% (RR 0,80 IC 95% 0,72-0,90). Hubo significativamente más hemorragias mayores en el grupo de clopidogrel (3,7% frente a 2,7%; RR 1,8), pero no más hemorragias mortales o intracraneales³⁸ (NE- I).

En un subestudio del CURE, el estudio PCI-CURE, se analizaron 2.658 pacientes que recibieron una angioplastia coronaria percutánea. En el grupo de clopidogrel hubo una reducción del 31% en la mortalidad cardiovascular y del IAM³⁹ (NE- II).

Tabla 4. Resumen de la eficacia del tratamiento antiagregante en la prevención primaria y secundaria de los accidentes cerebrovasculares.

Situación	Nivel de evidencia
• No es beneficioso el empleo de antiagregantes en pacientes sin factores de riesgo cardiovascular	II
• Los antiagregantes disminuyen el riesgo de ictus en pacientes con prótesis valvulares cardíacas o enfermedad arteriosclerosa previa (cardiopatía isquémica, isquemia arterial periférica)	I
• Los antiagregantes posiblemente reducen el riesgo de ictus en pacientes diabéticos con o sin otros factores de riesgo	II
• Los antiagregantes reducen el riesgo de ictus en pacientes con fibrilación auricular, aunque en pacientes de riesgo medio-alto son más eficaces los anticoagulantes	I
• El tratamiento precoz con ácido acetilsalicílico reduce la recurrencia y mejora el pronóstico de los pacientes con ictus isquémico	I
• El tratamiento antiagregante disminuye la incidencia de ictus tras la endarterectomía	I
• El clopidogrel posiblemente tiene un efecto preventivo ligeramente superior al ácido acetilsalicílico, aunque en pacientes no seleccionados la diferencia es pequeña	I
• En profilaxis secundaria el efecto preventivo del triflusal es similar al del ácido acetilsalicílico	I
• El dipiridamol solo no es eficaz; la asociación con ácido acetilsalicílico no ha demostrado aumentar la eficacia de éste de manera consistente	I
• En caso de recurrencia de eventos a pesar del tratamiento antiagregante, es razonable asociar otro antiagregante de diferente mecanismo de acción	IV

Sin embargo, estos datos no pueden ser extrapolados a pacientes con ACVA considerando los resultados del estudio MATCH⁴⁰ que muestran que la asociación de AAS a clopidogrel en pacientes de alto riesgo que han tenido un infarto cerebral o un AIT,

origina un pequeño descenso no significativo de la variable combinada de eventos isquémicos y un incremento significativo del número de hemorragias (NE-I). Además del estudio MATCH, otros 5 ensayos clínicos (CHARISMA, ARCH, CARESS, SPS3 y ACTIVE, este último en pacientes con fibrilación auricular), evaluarán la eficacia de la combinación clopidogrel-AAS frente a AAS en el manejo a largo plazo de los pacientes con eventos cerebrovasculares isquémicos. Los estudios FASTER y ATARI analizarán esta combinación de antiagregantes en pacientes con AIT (dentro de las 12 horas del inicio de los síntomas)³⁷.

Bibliografía

1. 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.
2. Strauss SE, Majumdar SR, McAlister FA. New evidence for stroke prevention: scientific review. *JAMA* 2002;288:1388-95.
3. Eidelman RS, Hebert PR, Weisman SM, Hennekens CH. An update on aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2003;163:2006-10.
4. Snow V, Weiss KB, LeFevre M, McNamara R, Bass E, Green LA, et al. Management of newly detected atrial fibrillation: a clinical practice guideline from the American Academy of Family Physicians and the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2003;139:1009-17.
5. Benavente O, Hart R, Koudstaal P, Laupacis A, McBride R. Oral anticoagulants for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks (Cochrane Review). *The Cochrane Library*. Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2004.
6. van Walraven C, Hart RG, Wells GA, Petersen P, Koudstaal PJ, Gullov AL, et al. A clinical prediction rule to identify patients with atrial fibrillation and a low risk for stroke while taking aspirin. *Arch Intern Med* 2003;163: 936-43.
7. Segal JB, McNamara RL, Miller MR, Powe NR, Goodman SN, Robinson KA, et al. Anticoagulants or antiplatelet therapy for non-rheumatic atrial

- fibrillation and flutter (Cochrane Review). The Cochrane Library. Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2004.
8. 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.
 9. Robless P, Mikhailidis DP, Stansby G. Systematic review of antiplatelet therapy for the prevention of myocardial infarction, stroke or vascular death in patients with peripheral vascular disease. *Br J Surg* 2001;88: 787-800.
 10. Little SH, Massel DR. Antiplatelet and anticoagulation for patients with prosthetic heart valves (Cochrane Review). The Cochrane Library. Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2004.
 11. Heras M, Fernández Ortiz A, Gómez Guindal JA, Iriarte JA, Lidón RM, Pérez Gómez F, et al. Guías de actuación clínica de la Sociedad Española de Cardiología. Recomendaciones para el uso del tratamiento antitrombótico en cardiología. *Rev Esp Cardiol* 1999;52:801-20.
 12. Patrono C, Bachmann F, Baigent C, Bode C, De Caterina R, Charbonnier B, et al. European Society of Cardiology. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European society of cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:166-81.
 13. Califf RM. Watching the WATCH trial: The role of sponsors and data monitoring committees. *J Card Fail* 2004;10:113-4.
 14. American Diabetes Association. Aspirin therapy in diabetes. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 1997;20:1772-3.
 15. Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC, Avanzini F, Tognoni G, Nicolucci A; PPP Collaborative Group. Primary prevention of cardiovascular events with low-dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients: results of the Primary Prevention Project (PPP) trial. *Diabetes Care* 2003;26:3264-72.
 16. 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; 351:1755-62.
 17. Sandercock P, Gubitz G, Foley P, Counsell C. Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke (Cochrane Review). The Cochrane Library. Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2004.
 18. Ciccone A, Motto C, Aritzu E, Piana A, Candelise L. Risk of aspirin use plus thrombolysis after acute ischaemic stroke: a further MAST-I analysis.

- MAST-I Collaborative Group. Multicentre Acute Stroke Trial-Italy. *Lancet* 1998;352:880.
19. Algra A, van Gijn J. Cumulative metaanalysis of aspirin efficacy after cerebral ischemia of arterial origin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66: 255.
 20. He J, Whelton PK, Vu B, Klag MJ. Aspirin and risk of hemorrhagic stroke: a metaanalysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1998;280:1930-5.
 21. De Schryver EL, Algra A, van Gijn J. Cochrane review: dipyridamole for preventing major vascular events in patients with vascular disease. *Stroke* 2003;34:2072-80.
 22. Matias-Guiu J, Ferro JM, Álvarez-Sabín J, Torres F, Jiménez MD, Lago A, et al. Comparison of trifusal and aspirin for prevention of vascular events in patients after cerebral infarction. The TACIP study: a randomized, double blind, multicenter trial. *Stroke* 2003;34:840-8.
 23. Hankey GJ, Sudlow CLM, Dunbabin DW. Thienopyridine derivatives (ticlopidine, clopidogrel) versus aspirin for preventing stroke and other serious vascular events in high vascular risk patients (Cochrane Review). The Cochrane Library. Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2004.
 24. Lip GYH, Gibbs CR. Antiplatelet agents versus control or anticoagulation for heart failure in sinus rhythm (Cochrane Review). The Cochrane Library. Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2004.
 25. Rodríguez CJ, Homma S. Management of patients with stroke and a patent foramen ovale. *Curr Cardiol Rep* 2004;6:143-6.
 26. Hankey GJ, Eikelboom JW. Aspirin resistance. *BMJ* 2004;328:477-9.
 27. Levine RL, Dixit SN, Dulli DA, Khasru MA. Aspirin failures, clopidogrel added to aspirin, and secondary stroke prevention in veterans presenting with TIA or mild-to-moderate ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2003;12:37-43.
 28. Hobson RW II, Weiss DG, Fields WS, Goldstone J, Moore WS, Towne JB, et al. Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. The Veteran Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1993;328:221-7.
 29. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998; 351:1379-87.
 30. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effects of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991;325:445-53.

31. Engelter S, Lyrer P. Antiplatelet therapy for preventing stroke and other vascular events after carotid endarterectomy (Cochrane Review). The Cochrane Library. Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2004.
32. Díez-Tejedor E, Fuentes B, Gil-Núñez A, 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. Disponible en: www.sen.es/formacion/ictus/index.htm.
33. Coté R, Battista R, Abrahamowicz M, Langlois Y, Bourque F, Mackey A, and the Asymptomatic Cervical Bruit Study Group. Lack of effect of aspirin in asymptomatic patients with carotid bruits and substantial carotid narrowing. *Ann Intern Med* 1995;123:649-55.
34. Hobson RW, Krupski WC, Weiss DG. Influence of aspirin in the management of asymptomatic carotid artery stenosis. VA Cooperative Study Group on Asymptomatic Carotid Stenosis. *J Vasc Surg* 1993;17:257-65.
35. Diener HC, Forbes C, Riekkinen PJ, et al. European stroke prevention study 2; Efficacy and safety data. *J Neurol Sci* 1997;151:S1-S77.
36. De Schryver EL. Design of ESPRIT: an international randomized trial for secondary prevention after non-disabling cerebral ischaemia of arterial origin. European/Australian Stroke Prevention in Reversible Ischaemia Trial (ESPRIT) group. *Cerebrovasc Dis* 2000;10:147-50.
37. Hankey GJ. Ongoing and planned trials of antiplatelet therapy in the acute and long-term management of patients with ischaemic brain syndromes: setting a new standard of care. *Cerebrovasc Dis* 2004;17(Suppl 3): 11-6.
38. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345: 494-502.
39. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527-33.
40. 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;364:331-7.