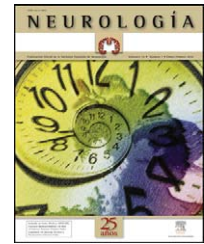


NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurologia



REVISIÓN

Guía para el tratamiento preventivo del ictus isquémico y AIT (I). Actuación sobre los factores de riesgo y estilo de vida

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

Recibido el 20 de mayo de 2011; aceptado el 29 de junio de 2011

PALABRAS CLAVE

Guías de práctica clínica;
Prevención de ictus;
Ictus;
Ataque isquémico transitorio

Resumen

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

Métodos: Revisión de evidencias disponibles sobre los factores de riesgo y la oportunidad de su modificación para prevenir el ictus isquémico y AIT. Los niveles de evidencia y grados de recomendación se han basado en la clasificación del Centro de Medicina Basada en la Evidencia.

Resultados: En esta primera parte se resumen las recomendaciones sobre la actuación sobre los siguientes factores: presión arterial, DM, lípidos plasmáticos, consumo de tabaco y alcohol, dieta y actividad física, cardiopatías embolígenas, estenosis carotídea asintomática, terapia hormonal sustitutiva y anticonceptivos, hiperhomocisteinemia, estados protrombóticos y síndrome de apnea del sueño.

Conclusiones: La modificación de los estilos de vida y el tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial, diabetes mellitus y dislipemia según criterios de prevención primaria y secundaria se recomiendan en la prevención de ictus isquémico.

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

* Autor para correspondencia.

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

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

KEYWORDS

Guidelines;
Ischaemic stroke;
Transient ischemic
attack;
Prevention

Guidelines for the preventive treatment of ischaemic stroke and TIA (I). update of risk factors and life style

Abstract

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

Methods: We reviewed available evidence on risk factors and the measures for their modification to prevent ischaemic stroke and TIA. Levels of evidence and recommendation grades are based on the classification of the Centre for Evidence-Based Medicine.

Results: In this first part the recommendations for action on the following factors are summarised: blood pressure, diabetes, lipids, tobacco and alcohol consumption, diet and physical activity, cardio-embolic diseases, asymptomatic carotid stenosis, hormone replacement therapy and contraceptives, hyperhomocysteinemia, prothrombotic states and sleep apnea syndrome.

Conclusions: The change in lifestyle and pharmacological treatment of hypertension, diabetes mellitus and dyslipidemia, according to criteria of primary and secondary prevention, are recommended in preventing ischemic stroke.

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

Las enfermedades cerebrovasculares (ECV) constituyen la 1.^a causa de muerte en mujeres y la 3.^a en varones en España¹ y representan el mayor motivo de incapacidad. Las medidas de prevención que vamos a exponer aquí están encaminadas tanto a prevenir un primer episodio de ictus isquémico (II) como las recurrencias en aquellos pacientes que ya han sufrido algún episodio. Además tendremos que considerar también medidas destinadas a reducir el riesgo vascular global en estos pacientes². Dada la extensión de este capítulo se ha considerado conveniente publicarlo en dos partes. En primer lugar revisaremos los factores de riesgo y la oportunidad de su modificación para prevenir un II, y en una segunda parte detallaremos las diferentes opciones de tratamiento preventivo según el subtipo de ictus. Las recomendaciones de cada apartado se han resumido en tablas para favorecer su exposición. Los niveles de evidencia y grados de recomendación se han basado en la clasificación del Centro de Medicina basada en la evidencia de la Universidad de Oxford³ (tabla 1). Para facilitar la lectura, y de acuerdo a los criterios actuales, se ha optado por incluir en la denominación de ictus isquémico al AIT. Por tanto, todas las recomendaciones recogidas en esta guía de práctica clínica se refieren a la prevención de la isquemia cerebral focal en general, sin distinciones entre infarto cerebral o AIT

Acción sobre factores de riesgo (FR) (tabla 2)

Presión arterial y antihipertensivos

La relación entre presión arterial e ictus ha sido demostrada en estudios epidemiológicos y en ensayos clínicos⁴⁻⁸. Las modificaciones en los estilos de vida (disminución del consumo de tabaco y alcohol, reducción del peso, ejercicio físico moderado, reducción del consumo de sal y mayor consumo de frutas y verduras), son útiles en la reducción de las cifras de presión arterial⁹. Se ha demostrado que la reducción de ictus es proporcional a la magnitud de reducción de la presión arterial^{10,11}. Los fármacos antihipertensivos estudiados no muestran diferencias en la reducción de los

episodios vasculares. Las recomendaciones sobre las cifras de tensión consideradas HTA y sobre el tratamiento más adecuado en cada situación están recogidas en el último *Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*⁷.

En prevención secundaria de II se han realizado estudios con diversos antihipertensivos, con resultados variables¹². Los betabloqueantes no han mostrado beneficios significativos¹³⁻¹⁵. Los diuréticos han obtenido resultados contradictorios¹⁶ con un estudio positivo con indapamida 2,5 mg/d¹⁷. Los IECA como ramipril 10 mg/d¹⁸, o el tratamiento combinado de perindopril (4 mg/d) e indapamida (2,5 mg/d) reducen el riesgo de ictus recurrentes, aún en pacientes sin antecedentes de HTA¹⁹. Con respecto a los ARA-II, se han ensayado eprosartán, que ha sido superior a nitrendipino²⁰; telmisartán, no superior a placebo²¹ y similar a ramipril²², y la combinación de telmisartán y ramipril que asocia mayor frecuencia de efectos secundarios sin beneficio significativo²². La reducción de los eventos vasculares mayores fue de un 15% superior cuando el tratamiento reductor de presión arterial era intensivo, independientemente del fármaco usado²³. Los beneficios en la reducción del riesgo de II difieren en algunos estudios entre las distintas clases de antihipertensivos. Una explicación podría ser que algunos como IECA o ARA-II podrían tener un efecto pleiotrópico sumado al efecto antihipertensivo^{12,24,25}.

Diabetes mellitus

Los pacientes con DM tienen una mayor susceptibilidad para el desarrollo de arterioesclerosis y mayor prevalencia de HTA, obesidad y dislipemia, por lo que se la considera un equivalente al riesgo de la enfermedad coronaria, y se aplican medidas de prevención secundaria²⁶. El riesgo de II aumenta entre 2 y 6 veces en pacientes diabéticos²⁷, y hasta el 9,1% de las recurrencias son directamente atribuibles a la DM²⁸. El ajuste de la glucemia y normalización de la HbA1c son más eficaces en la disminución de complicaciones de microangiopatía, mientras que la prevención de II debe incluir un enfoque más amplio, con especial control de la

Tabla 1 Niveles de evidencia y grados de recomendación.

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

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

presión arterial²⁹ y administración de estatinas³⁰. En lo que respecta al control estricto de glucemia, los resultados son controvertidos con un posible efecto negativo sobre la mortalidad en el estudio ACCORD³¹, y sin efecto en reducción de riesgo de II en los estudios ADVANCE³² y Veterans Affairs Diabetes trial³³. El seguimiento a largo plazo de los ensayos DCCT y UKPDS sugieren que el mantenimiento de niveles de HbA1c por debajo o alrededor del 7% al inicio de la DM se asocia a una reducción a largo plazo en la enfermedad macrovascular³⁴. En un subanálisis del estudio PROactive³⁵, el tratamiento con pioglitazona en pacientes con ictus previo se asoció a una reducción del riesgo de recurrencia del 47%³⁶, lo que ha llevado a recomendar su uso en prevención secundaria de ictus en la DM³⁷. Sin embargo, recientemente se ha cuestionado la seguridad de las glitazonas³⁸, por lo que se recomienda esperar a los resultados del estudio Insulin Resistance Intervention after Stroke (IRIS)³⁹.

Lípidos plasmáticos e hipolipemiantes

Los niveles altos de colesterol aumentan el riesgo de II. *The Asian Pacific Cohort Studies Collaboration* encontró que el riesgo de II aumentaba un 25% por cada 1mmol/L (38,7 mg/dL) de aumento de los niveles totales de colesterol⁴⁰ y *The US Women's Pooling Project* detectó un aumento del riesgo similar en mujeres entre 30 y 54 años⁴¹. En prevención primaria, las estatinas han demostrado su eficacia en reducir los niveles de colesterol y el riesgo de ictus en varios estudios entre un 27 y un 32%^{42,43}. Incluso

en pacientes sin hiperlipidemia pero con niveles elevados de proteína C reactiva de alta sensibilidad, el tratamiento con rosuvastatina reduce el riesgo de II⁴⁴. Las anteriores guías ya recomendaban el uso de estatinas en prevención secundaria de ictus o AIT en la mayoría de los pacientes basándose en los criterios del NCEP-ATP III⁴⁵. El estudio SPARCL ha confirmado que atorvastatina 80 mg/d reduce significativamente el riesgo de recurrencias en pacientes con ictus o AIT no cardioembólico, y de otras complicaciones vasculares como la cardiopatía isquémica o procedimientos de revascularización⁴⁶. Se detectó un incremento en la frecuencia de ictus hemorrágico en el grupo de atorvastatina especialmente en los casos con ictus hemorrágico en la inclusión, en varones, en edad avanzada y en HTA en estadio 2, sin interacciones significativas con los niveles de LDL-colesterol basal ni final⁴⁷. Otro análisis exploratorio demostró que descensos $\geq 50\%$ con respecto a las cifras basales consiguen la mayor reducción del riesgo de ictus y de episodios coronarios mayores sin incremento en el riesgo de hemorragias cerebrales⁴⁸. Se ha sugerido un posible papel de los fibratos en pacientes con DM en un meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados⁴⁹.

Tabaco

El consumo de tabaco se asocia con un incremento en el riesgo de todos los subtipos de ictus, especialmente de ictus aterotrombótico⁵⁰⁻⁵⁵ y en jóvenes⁵⁶, teniendo además un efecto sinérgico a través de su relación con otros FR vascular

Tabla 2 Recomendaciones para la modificación de los factores de riesgo de ictus. Niveles de evidencia y recomendaciones.

Factor de riesgo		Clase de recomendación y nivel de evidencia
Hipertensión arterial	<i>Prevención primaria</i>	
	- La evaluación regular de la PA, la modificación de los estilos de vida (abandono del tabaco y consumo moderado de alcohol, reducción del peso, ejercicio físico moderado, reducción del consumo de sal y mayor consumo de frutas y verduras), tiene un efecto reductor de la presión arterial	Nivel de evidencia 1a; recomendación clase A
	- Tratamiento antihipertensivo manteniendo niveles de PA <140/90. En pacientes con DM, nefropatía o insuficiencia cardíaca se recomienda mantener niveles <130/80	Nivel de evidencia 1a; recomendación clase A
	<i>Prevención secundaria</i>	
Diabetes mellitus	- Iniciar tratamiento antihipertensivo en los pacientes con ictus/AIT una vez superada la fase aguda.	Nivel de evidencia 1a; recomendación clase A
	- Iniciar tratamiento tanto en pacientes hipertensos como normotensos	Nivel de evidencia 1a; recomendación clase B
	- El objetivo terapéutico es PA <130/80 mmHg, siendo el ideal <120/80, pero individualizado (ausencia de cardiopatía isquémica o de estenosis bilateral de carótida no revascularizada)	Nivel de evidencia 1b; recomendación clase B
	- El tipo de tratamiento antihipertensivo óptimo no ha sido claramente identificado, por limitación de los estudios realizados. Los datos disponibles avalan el tratamiento combinado IECA + diurético, diuréticos, o ARA-II.	Nivel de evidencia 1b; recomendación clase A
Dislipemia	<i>Prevención primaria</i>	
	- Mantener la PA <130/80 en pacientes diabéticos	Nivel de evidencia 1a; recomendación clase A
Dislipemia	- Prescripción de estatinas como prevención del riesgo de ictus especialmente en los pacientes con otro factor de riesgo vascular	Nivel de evidencia 1b; recomendación clase A
	<i>Prevención secundaria</i>	
	- Control de los niveles glucémicos manteniendo HbA1c menor del 7%.	Nivel de evidencia 1a; recomendación clase A
	<i>Prevención primaria</i>	
Dislipemia	- Tratar con estatinas a aquellos adultos con cardiopatía isquémica, diabetes mellitus o riesgo vascular elevado, es adecuado en la prevención del ictus	Nivel de evidencia 1a; recomendación clase A
	<i>Prevención secundaria</i>	
	- Todos los pacientes con AIT o infarto cerebral de etiología aterotrombótica o por enfermedad de pequeño vaso deben recibir tratamiento con atorvastatina 80 mg al día.	Nivel de evidencia 1b; recomendación clase A
	- En la mayoría de los pacientes con AIT o infarto cerebral con otras etiologías es adecuado tratar con estatinas por su elevado riesgo vascular o asociar enfermedades vasculares que las indican (cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica, DM o HTA)	Nivel de evidencia 1b; recomendación clase B
Dislipemia	- El nivel de inicio de tratamiento es con LDL _≥ 100 mg/dl, aunque niveles inferiores pueden ser adecuados.	Nivel de evidencia 1b; recomendación clase B
	- El objetivo terapéutico es < 100 mg/dl y en los pacientes con aterosclerosis < 70 mg/dl	Nivel de evidencia 1b; recomendación clase B

Tabla 2 (Continuación)

Factor de riesgo		Clase de recomendación y nivel de evidencia
Tabaco	<ul style="list-style-type: none"> - Se debe recomendar la abstinencia o el abandono del hábito tabáquico. - Evitar la exposición pasiva al tabaco - No se recomienda el uso de productos de tabaco sin humo - El uso de consejos, sustitutos de nicotina, y fármacos para la deshabituación pueden ser adecuados 	<p>Nivel de evidencia 2a; grado de recomendación B. Nivel de evidencia 3b; recomendación clase B</p> <p>Nivel de evidencia 2a; grado de recomendación B. Nivel de evidencia 2b; recomendación clase B</p>
Alcohol	<ul style="list-style-type: none"> - Evitar el consumo de alcohol superior a dos unidades al día en hombres y una en mujeres 	Nivel de evidencia 2a; recomendación clase B
Estenosis carotídea asintomática	<ul style="list-style-type: none"> - La revascularización carotídea podría estar recomendada en pacientes seleccionados (varones menores de 75 años con una estenosis carotídea entre el 70 y 99% y expectativa de vida de al menos 5 años) con alto riesgo de ictus siempre que se garantice un riesgo perioperatorio de menos del 3% 	Nivel de evidencia 1a; recomendación clase A
Terapia hormonal sustitutiva	<ul style="list-style-type: none"> - No se recomienda su uso en la prevención primaria o secundaria del ictus en mujeres menopáusicas 	Nivel de evidencia 1a; recomendación clase A
Anticonceptivos hormonales	<ul style="list-style-type: none"> - El riesgo de ictus asociado al uso de anticonceptivos con baja dosis de estrógenos en mujeres sin factores de riesgo es bajo - En mujeres con trombofilia congénita no se recomienda el uso de anticonceptivos - En mujeres fumadoras, con historia de migraña, antecedente de episodios trombóticos, HTA o DM se desaconseja el uso de anticonceptivos 	<p>Nivel de evidencia 2a; recomendación clase B</p> <p>Nivel de evidencia 2a; recomendación clase B</p> <p>Nivel de evidencia 4; recomendación clase C</p>
Hiperhomocistemia	<p><i>Prevención primaria</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Aunque los suplementos vitamínicos reducen los niveles de homocisteína, este descenso no presenta un efecto significativo en el riesgo vascular <p><i>Prevención secundaria</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Los suplementos de ácido fólico, vitaminas B6 y B12 en pacientes con ictus previo no seguros, pero no reducen el riesgo de nuevos episodios vasculares 	<p>Nivel de evidencia 1a; recomendación clase A</p> <p>Nivel de evidencia 1a; recomendación clase A</p>
Trombofilias	<p><i>Prevención primaria</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - No hay datos suficientes para apoyar recomendaciones terapéuticas específicas en pacientes adultos con trombofilias hereditarias o adquiridas <p><i>Prevención secundaria</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - En los pacientes con ictus isquémico y portadores de una trombofilia hereditaria debe evaluarse la posibilidad de una trombosis venosa profunda que es una indicación para tratamiento anticoagulante a corto o largo plazo en función de los factores clínicos o hematológicos - En ausencia de trombosis venosa la terapia antitrombótica (antiagregante o anticoagulante) estaría indicada - En pacientes con un primer ictus isquémico y anticuerpos antifosfolípidos positivos el tratamiento preventivo a considerar podría ser aspirina o anticoagulación de baja intensidad 	<p>Nivel de evidencia 1a; recomendación clase A</p> <p>Nivel de evidencia 2a; grado de recomendación C.</p> <p>Nivel de evidencia 2b; grado de recomendación B.</p>

PA: presión arterial.

como HTA, DM, uso de anticonceptivos o inactividad física. El abandono del hábito tabáquico reduce el riesgo de sufrir ictus, enfermedad coronaria, enfermedad vascular periférica y muerte vascular, de forma proporcional a la duración del cese del hábito tabáquico⁵⁷⁻⁶⁰. El tabaquismo pasivo también expone a un riesgo de ECV⁶¹⁻⁶³. Los productos de tabaco sin humo también se asocian con un incremento del riesgo de ictus mortal⁶⁴.

Alcohol

Existe una firme evidencia de que el consumo excesivo de alcohol es un FR para todos los tipos de ictus⁶⁵⁻⁷⁰. La controversia aparece en la relación de consumos moderados o bajos con el riesgo de ictus isquémico o hemorrágico^{71,72}. Los individuos con consumo bajo (<12 g/d) o moderado (de 12 a 24 g/d) tienen menos riesgo de ictus que los abstemios. Para consumos altos (>60 g/d) se observa un incremento en el riesgo de ictus total, isquémico o hemorrágico⁶⁹. Se ha observado una relación en forma de «J» para el riesgo de morbi-mortalidad coronaria⁷³ y de ictus isquémico⁶⁸⁻⁷⁰ y una relación lineal para el riesgo de ictus hemorrágico⁶⁵⁻⁶⁷. El consumo moderado de vino tinto se asocia a menor riesgo vascular⁷³. La asociación entre consumo de alcohol e ictus recurrente aún carece de estudios suficientes.

Dieta y actividad física

Los hábitos dietéticos tienen una relación ampliamente demostrada con el riesgo cerebrovascular⁷⁴⁻⁷⁶. La limitación en la ingesta de sal⁷⁷ y grasas⁷⁸, junto con un consumo habitual de pescado⁷⁹, legumbres, fibra, frutas y vegetales⁸⁰⁻⁸² se asocia a una menor mortalidad vascular y a una reducción marcada en el riesgo de ECV. El sedentarismo es altamente prevalente en la población⁸³, se asocia a ECV⁸⁴ y se relaciona con otros factores como HTA, hipercolesterolemia, obesidad o DM^{85,86}. La actividad física eleva el HDL-colesterol, reduce el LDL-colesterol y los triglicéridos, desciende la presión arterial, favorece la homeostasis de la insulina, ayuda a reducir y mantener el peso, promueve el bienestar psicológico y ayuda en el abandono del hábito tabáquico⁸⁶⁻⁹⁰. Los individuos físicamente activos tienen menor riesgo de cardiopatía isquémica e ictus^{84,87,91}. Esta relación es independiente de la edad y sexo, aunque los datos son limitados para mayores de 80 años⁹². Los beneficios se observan tanto con el ejercicio físico realizado durante el tiempo libre como con el realizado en actividades laborales⁸⁴. En general se recomiendan 30 minutos de ejercicio moderadamente intenso la mayoría de los días de la semana⁹³.

Estenosis carotídea asintomática

La prevalencia de la estenosis de la arteria carótida asintomática ($\geq 50\%$) aumenta con la edad, siendo del 0,5% en menores de 50 años y $>10\%$ en varones mayores de 80 años⁹⁴. Tras un seguimiento de 15 años, un 16,6% de los pacientes puede llegar a sufrir un episodio de ictus⁹⁵. Se pueden plantear dos estrategias, tratamiento médico o revascularización mediante endarterectomía o tratamiento endovascular con angioplastia e implantación de stent. Los primeros estudios de endarterectomía^{96,97} apoyaron el beneficio del este tratamiento al disminuir el riesgo de ictus a

los 5 años de seguimiento. Sin embargo, el desarrollo del tratamiento médico ha puesto en entredicho el beneficio de las técnicas quirúrgicas que consiguen una disminución del riesgo absoluto de ictus de tan sólo el 1% por año tal como muestran varios metaanálisis⁹⁸⁻¹⁰⁰. Además, el riesgo de ictus periproceso es del 2,5% para angioplastia y de 1,4% para endarterectomía tal como ha mostrado el estudio CREST¹⁰¹. Por tanto, no parece justificado el uso indiscriminado de terapias de revascularización en pacientes asintomáticos si reciben un tratamiento médico adecuado. Sólo se recomienda en casos seleccionados en base a factores como edad, comorbilidad, expectativa de vida y riesgo perioperatorio¹⁰². En este sentido, se podría considerar en varones menores de 75 años con estenosis carotídea entre el 70 y 99%, siempre que se garantice un riesgo perioperatorio $<3\%$ y una expectativa de vida de al menos 5 años^{37,103}. Los pacientes con estenosis carotídea asintomática de mayor riesgo son aquellos que tienen una historia de ictus transitorios contralaterales¹⁰⁴, infartos cerebrales silentes ipsilaterales¹⁰⁵, progresión de la estenosis¹⁰⁶ o presencia de microembolias detectadas mediante doppler transcraneal¹⁰⁷. El estudio SPACE-2 va a comparar los resultados del tratamiento médico actual con antiagregantes, antihipertensivos y estatinas con los de la revascularización quirúrgica o endovascular.

Cardiopatías

Son la segunda causa de II y además los pacientes con ictus de origen cardioembólico presentan mayor riesgo de muerte y de eventos vasculares a largo plazo que aquellos con II de origen arterial (no cardioembólico)¹⁰⁸. A continuación se exponen las evidencias en el riesgo de II de las diferentes cardiopatías embolígenas. Las recomendaciones específicas para la prevención se detallarán en la segunda parte de esta misma guía.

Fibrilación auricular (FA)

Es la arritmia más frecuente¹⁰⁹, con una prevalencia del 6% en mayores de 65 años que alcanza el 12% en los mayores de 85 años¹¹⁰. Es uno de los principales FR de ictus, estimándose que uno de cada 6 ictus ocurre en pacientes con FA¹¹¹, siendo culpable de aproximadamente la mitad de los II de origen cardioembólico¹¹². La presencia de FA se asocia a un incremento de 3 a 4 veces el riesgo de ictus isquémico tras ajustar por otros FR¹¹³. En el caso de que se asocie valvulopatía reumática el riesgo es 17 veces mayor que en controles sanos¹¹⁴. Ciertos factores incrementan significativamente el riesgo de embolia: edad >75 años, insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), HTA, DM, antecedente de tromboembolia, disfunción ventricular izquierda con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) $<35\%$, tamaño auricular, existencia de calcificación anular mitral (CAM), presencia de ecocontraste espontáneo o la detección de un trombo atrial izquierdo³⁹. En este sentido, se han diseñado sistemas de estratificación de riesgo de II en pacientes con FA¹¹⁵. El CHADS2^{116,117} es el más conocido y validado: ICC (1 punto), HTA (1 punto), DM (1 punto), edad >75 años (1 punto), historia de ECV o embolia sistémica (2 puntos). Recientemente se ha validado la escala CHA2-DS2-Vasc¹¹⁸ que considera la edad en dos categorías

65-74 (1 punto) y >75 años (2 puntos), además de incorporar la presencia de enfermedad vascular (IAM previo, arteriopatía periférica, y placa aórtica compleja) (1 punto); y el sexo femenino (1 punto), siendo el resto de puntuaciones las mismas que en el CHADS2.

Estenosis mitral

Entre el 10-20% de los pacientes con estenosis mitral presentan embolias sistémicas. Si es de origen reumático (causa más frecuente) y existe el antecedente de embolia previa, el riesgo asciende hasta el 30-65%. Además hasta el 40% de pacientes con estenosis mitral desarrollan FA¹¹⁹, y por tanto tienen un mayor riesgo de ictus y peor pronóstico que los permanecen en ritmo sinusal¹²⁰. Con respecto a los pacientes con estenosis mitral sin FA o embolia previa, el tratamiento es controvertido ya que no hay datos que apoyen la indicación de tratamiento anticoagulante oral, si bien es cierto que estos pacientes pueden presentar episodios de FA paroxística difícil de evidenciar. Actualmente, bajo consenso de expertos se recomienda anticoagulación oral en estos pacientes si presentan una estenosis mitral grave y dilatación de la aurícula izquierda ≥ 55 mm o contraste espontáneo en la ecocardiografía¹¹⁹. Un estudio observacional que comparó el tratamiento médico, la valvuloplastia percutánea con balón y el recambio valvular ha sugerido que la comisurotomía con balón consigue una mayor reducción de ictus isquémico¹²¹. La CAM es una causa infrecuente no reumática de estenosis mitral y que se asocia con aterosclerosis aórtica distal complicada^{122,123}. Existe cierta controversia en relación con la CAM y el riesgo de ictus, con estudios de cohortes que observan incremento del riesgo de cardiopatía isquémica y muerte vascular pero no de II¹²⁴, mientras que otros sí observan un significativo incremento del riesgo tras ajustar por otros FR¹²⁵.

Prolapso valvular mitral

Es la anomalía valvular más frecuente en adultos, presente en un 2,5% de la población, especialmente en individuos con conectivopatías. Se considera inocua ya que diferentes estudios poblacionales observacionales no han identificado un mayor riesgo de ictus en estos sujetos¹²⁶.

Cardiopatía isquémica

El infarto agudo de miocardio (IAM) está asociado con un riesgo absoluto de ictus del 2% en los primeros 30 días, que deriva fundamentalmente de la formación de trombos murales en el ventrículo izquierdo (VI), la mayoría de los cuales ocurren en las dos primeras semanas del IAM anterior (incidencia del 12%), y casi todos asentados en infartos extensos que reducen la función ventricular izquierda o producen disquinesia / aquinesia apical, aunque cualquier localización del IAM pueden ser la causa de formación de trombos. La incidencia de embolia precoz es >22%, sobre todo cuando el trombo es móvil o protruye dentro del VI. Sin tratamiento se estima que un 10% de estos pacientes sufrirán II. En caso de dilatación de VI, discinesia ventricular, fracción de eyección <30% o ICC, el riesgo incrementa¹²⁷⁻¹²⁹.

Cardiomiopatía

La miocardiopatía dilatada y otras situaciones con FEVI reducida como la ICC incrementan el riesgo de embolias debido al estasis de sangre en el VI. Este riesgo es relativamente bajo (1-3% anual) con FEVI muy deprimida y evidencia ecocardiográfica de trombos intracamerales¹²⁸. La ICC estable (clase II/III NYHA) está asociada con 1% de riesgo absoluto anual de ictus. El riesgo relativo se incrementa en un 18% cada 5% de decremento de la FEVI. En condiciones más graves (clase IV NYHA), el riesgo anual es de un 4%¹²⁸. Alrededor del 10% de los pacientes con II tienen una FEVI $\leq 30\%$ ¹³⁰.

Anomalías del septo interatrial

El foramen oval permeable (FOP) es muy prevalente en la población general (15-25%), siendo menos frecuente el aneurisma del septo auricular (ASA) (2,3%). El riesgo de ictus en un portador de FOP es similar al de la población general^{131,132}, aunque parece existir una relación más que fundamentada entre la persistencia del FOP y el ictus criptogénico, especialmente en la población joven, observándose esta anomalía en el 35-50% de los pacientes con ictus isquémico criptogénico frente a sólo el 4-10% de los controles¹³³. Según el estudio FOP-ASA, el riesgo de recurrencia en pacientes con FOP tratados con AAS a los 4 años de seguimiento es bajo, del 2,3% frente al 4,2% de aquellos pacientes sin FOP, observándose mayor riesgo cuando el FOP se asocia a ASA¹³⁴. Estudios posteriores no han detectado diferencias en el riesgo de recurrencias en pacientes con shunt derecha-izquierda masivo frente a los que no lo tienen¹³⁵. En un metaanálisis reciente el riesgo de recurrencia de ictus en pacientes con FOP no difiere del de aquellos con ictus criptogénico sin FOP¹³⁶.

Otros factores de riesgo de ictus

Tratamiento hormonal sustitutivo y anticonceptivos

Los primeros estudios observacionales con terapia hormonal sustitutiva (THS)¹³⁷ y posteriormente los trabajos publicados relacionados con la iniciativa WHI demostraron que su uso exponía a la aparición de episodios vasculares^{138,139}. Varios meta-análisis han confirmado que la THS asocia un 30% de incremento en el riesgo de ictus^{140,141}. Este riesgo no se relaciona con la edad y la adición de progesterona al estrógeno duplica el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa¹⁴². Por otra parte, el uso de dosis bajas de estrógenos por vía transdermal podría no asociarse a un incremento del riesgo de ictus en comparación a la vía oral en una revisión sistemática, aunque se reconoce la imposibilidad de extraer conclusiones por la presencia de factores de confusión¹⁴³. Otras terapias alternativas también presentan riesgo cerebrovascular. Así, Tibolona tiene riesgo de ictus en mujeres posmenopáusicas^{144,145} y raloxifeno puede incrementar el riesgo de ictus fatal en mujeres con riesgo¹⁴⁶. La THS en mujeres postmenopáusicas con ictus previo no demuestra beneficios y asocia un incremento del riesgo de ictus y de muerte relacionada con ictus^{147,148,141,149}.

La relación entre los anticonceptivos y riesgo de ictus es una cuestión aún no completamente resuelta. Las recomendaciones se basan en estudios observacionales ya que no se dispone de ensayos randomizados. Una revisión sistemática no encontró asociación en estudios de cohortes y sí un incremento significativo del riesgo en estudios casos-control. Este riesgo era más evidente para el ictus isquémico que para el hemorrágico, observándose mayor riesgo en los estudios de base hospitalaria con respecto a los de base comunitaria¹⁵⁰. Otra revisión sistemática mostró un aumento del riesgo asociado al uso de anticonceptivos de segunda y tercera generación para IAM o ictus, aunque ligeramente más marcado para los ictus¹⁵¹. Con respecto a los de progesterona en monoterapia, una revisión sistemática no observó un incremento en el riesgo de ictus¹⁵². Las mujeres mayores de 35 años, fumadoras, con HTA, DM, historia de migraña, o con antecedentes de complicaciones trombóticas pueden tener un mayor riesgo^{153,154,150,155-157}. La asociación de ciertas trombofilias congénitas como el factor V de Leiden, la mutación G20210 de la protrombina, la mutación del enzima metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) o la hiperhomocisteinemia se asocian a un incremento del riesgo de presentar trombosis venosas cerebrales^{158,159}.

Hiperhomocisteinemia

Un meta-análisis y revisiones sistemáticas han confirmado la asociación entre niveles de homocisteína e ictus^{160,161}. El genotipo de alto riesgo Timidina-Timidina (TT) se asocia a un incremento del 21% en el riesgo de cardiopatía isquémica y un incremento no significativo para ictus¹⁶². Varios ensayos clínicos han evaluado la eficacia de los suplementos de ácido fólico o vitamina B. Aunque los suplementos vitamínicos reducían los niveles de homocisteína, este descenso no presentaba un efecto significativo en el riesgo vascular¹⁶³⁻¹⁶⁵. Sólo una revisión sistemática observó una reducción del 18% del riesgo de ictus favorable a los suplementos de ácido fólico, con o sin vitaminas del complejo B frente a control. El efecto se obtuvo principalmente en aquellos ensayos con una duración superior a los 36 meses en países que suplementan con ácido fólico los cereales¹⁶⁶. En pacientes con antecedentes de enfermedad vascular, un meta-análisis concluyó que el riesgo de enfermedad vascular, enfermedad coronaria, ictus o muerte en pacientes que recibieron suplementos de ácido fólico o placebo es similar¹⁶⁷. Los estudios VISP y VITATOPS han mostrado que los suplementos de ácido fólico, vitaminas B6 y B12 en pacientes con ictus previo son seguros, pero no reducen el riesgo de nuevos episodios vasculares^{163,168}. Sin embargo, algunos autores sugieren un probable beneficio en pacientes con niveles más elevados o con una disminución más marcada de los niveles de homocisteína¹⁶⁹. Una revisión sistemática ha confirmado que no hay evidencias suficientes para el uso de terapias que actúen sobre los niveles de homocisteína para prevenir recurrencias de ictus¹⁷⁰.

Estados protromboticos

Trombofilias hereditarias

En población adulta los estudios observacionales no han mostrado una clara asociación entre las trombofilias hereditarias

y el II¹⁷¹⁻¹⁷⁵. Incluso una revisión concluyó recomendando la baja rentabilidad de los test rutinarios para factor V Leiden, mutación G20210A de la protrombina, proteína C, proteína S, y antitrombina III en el ictus isquémico¹⁷⁶. Sin embargo, en más del 40% de los pacientes jóvenes con ictus isquémico puede demostrarse un estado de hipercoagulabilidad¹⁷⁷. En población infantil (<18 años) una revisión sistemática concluyó que todas las trombofilias evaluadas (déficit de antitrombina III, déficit de proteína C, déficit de proteína S, factor V Leiden, mutación G20210A de la protrombina, polimorfismo termolábil de la MTHFR y anticuerpos antifosfolípido) están asociadas con un incremento en el riesgo de primer II o trombosis venosa cerebral. Los pacientes con defectos combinados tenían riesgos más elevados¹⁷⁸. Dos meta-análisis han explorado la posible relación entre el ictus y las alteraciones protrombóticas. El primero encontró una asociación significativa para el factor V Leiden, mutación C677T de la MTHFR y G20210A del factor II¹⁷⁹. El riesgo atribuible poblacional de presentar un ictus en estos polimorfismos es bajo. El segundo estudió la asociación entre los factores protrombóticos y episodios trombóticos arteriales y no pudo verificar una asociación significativa para el factor V Leiden y una débil asociación con la mutación G20210A del factor II y la mutación C677T de la MTHFR. Estas relaciones fueron más evidentes en los jóvenes (<55 años de edad)¹⁸⁰. En patología venosa cerebral existe una evidente relación con las trombofilias. Así, una revisión mostró una relación significativa con la trombosis venosa cerebral para los pacientes con factor V de Leiden, mutación G20210A del factor II y la mutación C677T de la MTHFR¹⁵⁸. En las pacientes con factor V de Leiden, mutación G20210A del gen de la protrombina o hiperhomocisteinemia que toman anticonceptivos, el riesgo de padecer una trombosis cerebral es elevado¹⁵⁹. La decisión de realizar estudios de hipercoagulabilidad a todos los pacientes con trombosis venosa es una cuestión aún no resuelta que necesita de nuevos estudios por lo que en estas situaciones se deben seguir criterios clínicos¹⁸¹.

Trombofilias adquiridas

En un estudio retrospectivo en pacientes con anticuerpos antifosfolípido la probabilidad de desarrollar II fue del 4,4%¹⁸². La presencia de anticuerpos anticardiolipina se asoció a un riesgo de 1,5 a 2,2 veces superior de desarrollar un ictus en varones¹⁸³, mientras que un estudio de cohortes mostró esta relación en mujeres¹⁸⁴. Sin embargo, no existen ensayos clínicos en pacientes con síndrome antifosfolípido sin trombosis previa¹⁸⁵⁻¹⁸⁷.

Apnea del sueño

Afecta hasta el 24% de la población varón adulta¹⁸⁸. Tradicionalmente se ha asociado a riesgo de aparición de episodios vasculares graves como cardiopatía isquémica, ictus¹⁸⁹, ICC¹⁹⁰ y muerte súbita¹⁹¹. En estudios poblacionales la apnea del sueño se asoció discretamente con ICC y con cardiopatía isquémica tras ajustar con otros FR¹⁹², existiendo una asociación más fuerte con el riesgo de ictus¹⁹³⁻¹⁹⁵.

Addendum.

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

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

A.1. Comisión de Redacción

Exuperio Díez-Tejedor (Coord), Hospital Universitario La Paz, Madrid.; Blanca Fuentes (Secretaría), Hospital Universitario La Paz, Madrid; María Alonso de Leciñana, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid; José Álvarez-Sabín, Hospital Universitario Valle de Hebron, Barcelona; Juan Arenillas, Hospital Universitario Clínico de Valladolid; Sergio Calleja, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo; Ignacio Casado, Hospital San Pedro, Cáceres; Mar Castellanos, Hospital Josep Trueta, Gerona; José Castillo, Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela; Antonio Dávalos, Hospital Universitario German Trias i Pujol, Badalona; Fernando Díaz-Otero, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid; Exuperio Díez-Tejedor, Hospital Universitario La Paz, Madrid; José Antonio Egido, Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid; Juan Carlos Fernández, Hospital Universitario Dr. Negrín, Las Palmas; Mar Freijo, Hospital Universitario de Basurto, Bilbao; Blanca Fuentes, Hospital Universitario La Paz, Madrid; Jaime Gállego, Hospital General de Navarra, Pamplona; Andrés García Pastor, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid; Antonio Gil-Núñez, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid; Francisco Gilo, Hospital Universitario La Princesa, Madrid; Pablo Irimia, Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona; Aida Lago, Hospital Universitario La Fe, Valencia; José Maestre, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada; Jaime Masjuan, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid; Joan Martí-Fàbregas, Hospital de la Santa Cruz y San Pablo, Barcelona; Patricia Martínez-Sánchez, Hospital Universitario La Paz, Madrid; Eduardo Martínez-Vila, Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona; Carlos Molina, Hospital Universitario Valle de Hebron, Barcelona; Ana Morales, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia; Florentino Nombela, Hospital Universitario La Princesa, Madrid; Francisco Purroy, Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Lérida; Marc Ribó, Hospital Universitario Valle de Hebron, Barcelona; Manuel Rodríguez-Yañez, Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela; Jaime Roquer, Hospital del Mar, Barcelona; Francisco Rubio, Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona; Tomás Segura, Hospital Universitario de Albacete, Albacete; Joaquín Serena, Hospital Josep Trueta, Gerona; Patricia Simal, Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid; Javier Tejada, Hospital Universitario de León, León; José Vivancos, Hospital Universitario La Princesa, Madrid.

A.2. Comisión de Revisión o Institucional

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

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según causa de muerte 2006. [consultado 29 Jul 2011]. Disponible en: <http://www.ine.es/prensa/np490.pdf>
2. Adams RJ, Chimowitz MI, Alpert JS, Awad IA, Cerqueria MD, Fayad P, et al. Coronary risk evaluation in patients with transient ischemic attack and ischemic stroke: a scientific statement for healthcare professionals from the Stroke Council and the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2003;34:2310–22.
3. Centre for Evidence Based Medicine. [consultado 29 Jul 2011]. Disponible en: <http://www.cebm.net/>
4. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360:1903–13.
5. Lawes CM, Bennett DA, Feigin VL, Rodgers A. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. *Stroke*. 2004;35:776–85.
6. Kjeldsen SE, Julius S, Hedner T, Hansson L. Stroke is more common than myocardial infarction in hypertension: analysis based on 11 major randomized intervention trials. *Blood Press*. 2001;10:190–2.
7. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo Jr JL, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42:1206–52.
8. Lawes CM, Vander Hoorn S, Law MR, Elliott P, MacMahon S, Rodgers A. Blood pressure and the global burden of disease 2000. Part II: estimates of attributable burden. *J Hypertens*. 2006;24:423–30.
9. Ebrahim S, Beswick A, Burke M, Davey Smith G. Multiple risk factor interventions for primary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;4:CD001561.
10. Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. *Stroke*. 2003;34:2741–8.
11. Zhang H, Thijs L, Staessen JA. Blood pressure lowering for primary and secondary prevention of stroke. *Hypertension*. 2006;48:187–95.
12. Fuentes B, Ortega-Casarrubios MA, Martínez P, Díez-Tejedor E. Action on vascular risk factors: importance of blood pressure and lipid lowering in stroke secondary prevention. *Cerebrovasc Dis*. 2007;24(Suppl 1):96–106.
13. The Dutch TIA Trial Study Group. Trial of secondary prevention with atenolol after transient ischemic attack or nondisabling ischemic stroke. *Stroke*. 1993;24:543–8.
14. Eriksson S, Olofsson B, Wester PO. Atenolol in secondary prevention after stroke. *Cerebrovasc Dis*. 1995;5:21–5.
15. Wiysonge CS, Bradley H, Maysi BM, Maroney R, Mbewu A, Opie LH, et al. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;1:CD002003.
16. Hypertension-Stroke Cooperative Group. Effect of antihypertensive treatment on stroke recurrence. *JAMA*. 1974;229:409–18.
17. PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *PATS Collaborating Group. Chin Med J (Engl)*. 1995;108:710–7.
18. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor,

- ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 2000;342:145–53.
19. 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;358:1033–41.
 20. 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;36:1218–26.
 21. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et al. Telmisartan to Prevent Recurrent Stroke and Cardiovascular Events. *N Engl J Med.* 2008;359:1225–37.
 22. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med.* 2008;358:1547–59.
 23. Turnbull F, Neal B, Algert C, Chalmers J, Chapman N, Cutler J, et al. 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;165:1410–9.
 24. Gil-Nunez 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.
 25. Fuentes B, Fernandez-Dominguez J, Ortega-Casarrubios MA, SanJose B, Martinez-Sanchez P, Diez-Tejedor E. Treatment with angiotensin receptor blockers before stroke could exert a favourable effect in acute cerebral infarction. *J Hypertens.* 2010;28:575–81.
 26. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults AT Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285:2486–97.
 27. Almdal T, Scharling H, Jensen JS, Vestergaard H. The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke, and death: a population-based study of 13,000 men and women with 20 years of follow-up. *Arch Intern Med.* 2004;164:1422–6.
 28. Hillen T, Coshall C, Tilling K, Rudd AG, McGovern R, Wolfe CD, et al. Cause of stroke recurrence is multifactorial: patterns, risk factors, and outcomes of stroke recurrence in the South London Stroke Register. *Stroke.* 2003;34:1457–63.
 29. Mancia G. Optimal control of blood pressure in patients with diabetes reduces the incidence of macro and microvascular events. *J Hypertens Suppl.* 2007;25:S7–12.
 30. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, 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;371:117–25.
 31. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff Jr DC, Bigger JT, Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. AT Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2545–59.
 32. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2560–72.
 33. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009;360:129–39.
 34. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2011. *Diabetes Care.* 2011;34(Suppl 1):S11–61.
 35. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366:1279–89.
 36. Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, Scherthaner G, Pirags V, Kupfer S, et al. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events 04). *Stroke.* 2007;38:865–73.
 37. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee, ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis.* 2008;25:457–507.
 38. 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;298:1180–8.
 39. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, Albers GW, Bush RL, Fagan SC, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke.* 2011;42:227–76.
 40. Zhang X, Patel A, Horibe H, Wu Z, Barzi F, Rodgers A, et al. Cholesterol, coronary heart disease, and stroke in the Asia Pacific region. *Int J Epidemiol.* 2003;32:563–72.
 41. Horenstein RB, Smith DE, Mosca L. Cholesterol predicts stroke mortality in the Women's Pooling Project. *Stroke.* 2002;33:1863–8.
 42. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;361:1149–58.
 43. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet.* 2004;363:757–67.
 44. Everitt BM, Glynn RJ, MacFadyen JG, Ridker PM. Rosuvastatin in the prevention of stroke among men and women with elevated levels of C-reactive protein: justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER). *Circulation.* 2010;121:143–50.
 45. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002;106:3143–421.
 46. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan 3rd A, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2006;355:549–59.
 47. Goldstein LB, Amarenco P, Szarek M, Callahan 3rd A, Hennerici M, Sillesen H, et al. Hemorrhagic stroke in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels study. *Neurology.* 2008;70(24 Pt 2):2364–70.
 48. Amarenco P, Goldstein LB, Szarek M, Sillesen H, Rudolph AE, Callahan 3rd A, et al. Effects of intense low-density lipoprotein cholesterol reduction in patients with stroke or transient ischemic attack: the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke.* 2007;38:3198–204.

49. 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;332:1115–24.
50. Paul SL, Thrift AG, Donnan GA. Smoking as a crucial independent determinant of stroke. *Tob Induc Dis*. 2004;2:67–80.
51. Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB, Bonita R, Belanger AJ. Cigarette smoking as a risk factor for stroke. The Framingham Study. *JAMA*. 1988;259:1025–9.
52. Haheim LL, Holme I, Hjermann I, Leren P. Smoking habits and risk of fatal stroke: 18 years follow up of the Oslo Study. *J Epidemiol Community Health*. 1996;50:621–4.
53. Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ*. 1989;298:789–94.
54. Bonita R, Scragg R, Stewart A, Jackson R, Beaglehole R. Cigarette smoking and risk of premature stroke in men and women. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986;293:6–8.
55. Kurth T, Kase CS, Berger K, Schaeffner ES, Buring JE, Gaziano JM. Smoking and the risk of hemorrhagic stroke in men. *Stroke*. 2003;34:1151–5.
56. Bhat VM, Cole JW, Sorkin JD, Wozniak MA, Malarcher AM, Giles WH, et al. Dose-response relationship between cigarette smoking and risk of ischemic stroke in young women. *Stroke*. 2008;39:2439–43.
57. Wannamethee SG, Shaper AG, Walker M. Changes in physical activity, mortality, and incidence of coronary heart disease in older men. *Lancet*. 1998;351:1603–8.
58. Fagerstrom K. The epidemiology of smoking: health consequences and benefits of cessation. *Drugs*. 2002;62(Suppl 2):1–9.
59. Robbins AS, Manson JE, Lee IM, Satterfield S, Hennekens CH. Cigarette smoking and stroke in a cohort of U.S. male physicians. *Ann Intern Med*. 1994;120:458–62.
60. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA*. 2003;290:86–97.
61. Bonita R, Duncan J, Truelsen T, Jackson RT, Beaglehole R. Passive smoking as well as active smoking increases the risk of acute stroke. *Tob Control*. 1999;8:156–60.
62. You RX, Thrift AG, McNeil JJ, Davis SM, Donnan GA. Ischemic stroke risk and passive exposure to spouses' cigarette smoking. Melbourne Stroke Risk Factor Study (MERFS) Group. *Am J Public Health*. 1999;89:572–5.
63. García-Núñez C, Saez J, García-Núñez JM, Grau J, Molto-Jorda JM, Matias-Guiu J. Passive smoking as a cerebrovascular risk factor. *Rev Neurol*. 2007;45:577–81.
64. Boffetta P, Straif K. Use of smokeless tobacco and risk of myocardial infarction and stroke: systematic review with meta-analysis. *BMJ*. 2009;339:b3060.
65. Gill JS, Zewelka AV, Shipley MJ, Gill SK, Beevers DG. Stroke and alcohol consumption. *N Engl J Med*. 1986;315:1041–6.
66. Klatsky AL, Armstrong MA, Friedman GD, Sidney S. Alcohol drinking and risk of hemorrhagic stroke. *Neuroepidemiology*. 2002;21:115–22.
67. Mazzaglia G, Britton AR, Altmann DR, Chenet L. Exploring the relationship between alcohol consumption and non-fatal or fatal stroke: a systematic review. *Addiction*. 2001;96:1743–56.
68. Iso H, Baba S, Mannami T, Sasaki S, Okada K, Konishi M, et al. Alcohol consumption and risk of stroke among middle-aged men: the JPHC Study Cohort I. *Stroke*. 2004;35:1124–9.
69. Reynolds K, Lewis B, Nolen JD, Kinney GL, Sathya B, He J. Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. *JAMA*. 2003;289:579–88.
70. Berger K, Ajani UA, Kase CS, Gaziano JM, Buring JE, Glynn RJ, et al. Light-to-moderate alcohol consumption and risk of stroke among U.S. male physicians. *N Engl J Med*. 1999;341:1557–64.
71. O'Keefe JH, Bybee KA, Lavie CJ. Alcohol and cardiovascular health: the razor-sharp double-edged sword. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1009–14.
72. Emberson JR, Bennett DA. Effect of alcohol on risk of coronary heart disease and stroke: causality, bias, or a bit of both? *Vasc Health Risk Manag*. 2006;2:239–49.
73. Di Castelnuovo A, Rotondo S, Iacoviello L, Donati MB, De Gaetano G. Meta-analysis of wine and beer consumption in relation to vascular risk. *Circulation*. 2002;105:2836–44.
74. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 2001;344:3–10.
75. Appel LJ, Sacks FM, Carey VJ, Obarzanek E, Swain JF, Miller 3rd ER, et al. Effects of protein, monounsaturated fat, and carbohydrate intake on blood pressure and serum lipids: results of the OmniHeart randomized trial. *JAMA*. 2005;294:2455–64.
76. Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvado J, Ruiz-Gutiérrez V, Covas MI, et al. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006;145:1–11.
77. Strazzullo P, D'Elia L, Kandala NB, Cappuccio FP. Salt intake, stroke, and cardiovascular disease: meta-analysis of prospective studies. *BMJ*. 2009;339:b4567.
78. Mozaffarian D, Rimm EB. Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. *JAMA*. 2006;296:1885–99.
79. He K, Song Y, Davi GL, Liu K, Van Horn L, Dyer AR, et al. Fish consumption and incidence of stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Stroke*. 2004;35:1538–42.
80. 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.
81. Heidemann C, Schulze MB, Franco OH, van Dam RM, Mantzoros CS, Hu FB. Dietary patterns and risk of mortality from cardiovascular disease, cancer, and all causes in a prospective cohort of women. *Circulation*. 2008;118:230–7.
82. Osler M, Heitmann BL, Gerdes LU, Jorgensen LM, Schroll M. Dietary patterns and mortality in Danish men and women: a prospective observational study. *Br J Nutr*. 2001;85:219–25.
83. Bernstein MS, Morabia A, Sloutskis D. Definition and prevalence of sedentarism in an urban population. *Am J Public Health*. 1999;89:862–7.
84. 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;33:787–98.
85. Mozaffarian D, Wilson PW, Kannel WB. Beyond established and novel risk factors: lifestyle risk factors for cardiovascular disease. *Circulation*. 2008;117:3031–8.
86. Mora S, Cook N, Buring JE, Ridker PM, Lee IM. Physical activity and reduced risk of cardiovascular events: potential mediating mechanisms. *Circulation*. 2007;116:2110–8.
87. Thompson PD, Buchner D, Pina IL, Balady GJ, Williams MA, Marcus BH, et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation*. 2003;107:3109–16.
88. Netz Y, Wu MJ, Becker BJ, Tenenbaum G. Physical activity and psychological well-being in advanced age: a meta-analysis of intervention studies. *Psychol Aging*. 2005;20:272–84.

89. Bassuk SS, Manson JE. Epidemiological evidence for the role of physical activity in reducing risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease. *J Appl Physiol.* 2005;99:1193–204.
90. Taylor AH, Ussher MH, Faulkner G. The acute effects of exercise on cigarette cravings, withdrawal symptoms, affect and smoking behaviour: a systematic review. *Addiction.* 2007;102:534–43.
91. Lee CD, Folsom AR, Blair SN. Physical activity and stroke risk: a meta-analysis. *Stroke.* 2003;34:2475–81.
92. Shiroma EJ, Lee IM. Physical activity and cardiovascular health: lessons learned from epidemiological studies across age, gender, and race/ethnicity. *Circulation.* 2010;122:743–52.
93. NIH Consensus Development Panel on Physical Activity and Cardiovascular Health. Physical activity and cardiovascular health. *JAMA.* 1996;276:241–6.
94. De Weerd M, Greving JP, Hedblad B, Lorenz MW, Mathiesen EB, O'Leary DH, et al. Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis in the general population: an individual participant data meta-analysis. *Stroke.* 2010;41:1294–7.
95. 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.
96. Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, et al. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;363:1491–502.
97. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA.* 1995;273:1421–8.
98. Marquardt L, Geraghty OC, Mehta Z, Rothwell PM. Low risk of ipsilateral stroke in patients with asymptomatic carotid stenosis on best medical treatment: a prospective, population-based study. *Stroke.* 2010;41:e11–7.
99. Abbott AL. Medical (nonsurgical) intervention alone is now best for prevention of stroke associated with asymptomatic severe carotid stenosis: results of a systematic review and analysis. *Stroke.* 2009;40:e573–83.
100. Spence JD, Coates V, Li H, Tamayo A, Munoz C, Hackam DG, et al. Effects of intensive medical therapy on microemboli and cardiovascular risk in asymptomatic carotid stenosis. *Arch Neurol.* 2010;67:180–6.
101. Brott TG, Hobson 2nd RW, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W, et al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2010;363:11–23.
102. Brott TG, Halperin JL, Abbara S, Bacharach JM, Barr JD, Bush RL, et al. TASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS Guideline on the Management of Patients With Extracranial Carotid and Vertebral Artery Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Stroke Association, American association of Neuroscience Nurses, American Association of Neurological Surgeons, American College of Radiology, American Society of Neuroradiology, Congress of Neurological Surgeons, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of NeuroInterventional Surgery, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery. *Stroke.* 2011;42:e420–63.
103. Liapis CD, Bell PR, Mikhailidis D, Sivenius J, Nicolaides A, Fernandes e Fernandes J, et al. ESVS guidelines. Invasive treatment for carotid stenosis: indications, techniques. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009;37(4 Suppl):1–19.
104. Nicolaides AN, Kakkos S, Griffin M, Geroulakos G, Ioannidou E. Severity of asymptomatic carotid stenosis and risk of ipsilateral hemispheric ischaemic events: results from the ACSRS study. *Nicolaides et al.: EJVES 2005; 30: 275-284. Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2006;31:336.
105. Kakkos SK, Sabetai M, Tegos T, Stevens J, Thomas D, Griffin M, et al. Silent embolic infarcts on computed tomography brain scans and risk of ipsilateral hemispheric events in patients with asymptomatic internal carotid artery stenosis. *J Vasc Surg.* 2009;49:902–9.
106. Sabeti S, Schlager O, Exner M, Mlekusch W, Amighi J, Dick P, et al. Progression of carotid stenosis detected by duplex ultrasonography predicts adverse outcomes in cardiovascular high-risk patients. *Stroke.* 2007;38:2887–94.
107. Markus HS, King A, Shipley M, Topakian R, Cullinane M, Reihill S, et al. Asymptomatic embolisation for prediction of stroke in the Asymptomatic Carotid Emboli Study (ACES): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2010;9:663–71.
108. van Wijk I, Koudstaal PJ, Kappelle LJ, van Gijn J, Gorter JW, Algra A, et al. Long-term occurrence of death and cardiovascular events in patients with transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke: comparison between arterial and cardiac source of the index event. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79:895–9.
109. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA.* 2001;285:2370–5.
110. Lakshminarayan K, Solid CA, Collins AJ, Anderson DC, Herzog CA. Atrial fibrillation and stroke in the general medicare population: a 10-year perspective (1992 to 2002). *Stroke.* 2006;37:1969–74.
111. Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and thromboembolism: a decade of progress in stroke prevention. *Ann Intern Med.* 1999;131:688–95.
112. Sacco RL, Benjamin EJ, Broderick JP, Dyken M, Easton JD, Feinberg WM, et al. American Heart Association Prevention Conference. IV. Prevention and Rehabilitation of Stroke Risk factors. *Stroke.* 1997;28:1507–17.
113. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke.* 1991;22:983–8.
114. Wolf PA, Dawber TR, Thomas Jr HE, Kannel WB. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology.* 1978;28:973–7.
115. Hart RG, Pearce LA. Current status of stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation. *Stroke.* 2009;40:2607–10.
116. 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.
117. Rietbrock S, Heeley E, Plumb J, van Staa T. Chronic atrial fibrillation: Incidence, prevalence, and prediction of stroke using the Congestive heart failure, Hypertension, Age >75, Diabetes mellitus, and prior Stroke or transient ischemic attack (CHADS2) risk stratification scheme. *Am Heart J.* 2008;156:57–64.
118. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest.* 2010;137:263–72.
119. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, De León Jr AC, Faxon DP, Freed MD, et al. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients

- with valvular heart disease). Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:e1–142.
120. Olesen KH. The natural history of 271 patients with mitral stenosis under medical treatment. *Br Heart J*. 1962;24:349–57.
121. Liu TJ, Lai HC, Lee WL, Wang KY, Wei HJ, Ting CT, et al. Percutaneous balloon commissurotomy reduces incidence of ischemic cerebral stroke in patients with symptomatic rheumatic mitral stenosis. *Int J Cardiol*. 2008;123:189–90.
122. Karas MG, Francescone S, Segal AZ, Devereux RB, Roman MJ, Liu JE, et al. Relation between mitral annular calcium and complex aortic atheroma in patients with cerebral ischemia referred for transesophageal echocardiography. *Am J Cardiol*. 2007;99:1306–11.
123. Pujadas R, Arboix A, Anguera N, Rafel J, Sagues F, Casanas R. Mitral annular calcification as a marker of complex aortic atheroma in patients with stroke of uncertain etiology. *Echocardiography*. 2008;25:124–32.
124. Kohsaka S, Jin Z, Rundek T, Boden-Albala B, Homma S, Sacco RL, et al. Impact of mitral annular calcification on cardiovascular events in a multiethnic community: the Northern Manhattan Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2008;1:617–23.
125. Kizer JR, Wiebers DO, Whisnant JP, Galloway JM, Welty TK, Lee ET, et al. Mitral annular calcification, aortic valve sclerosis, and incident stroke in adults free of clinical cardiovascular disease: the Strong Heart Study. *Stroke*. 2005;36:2533–7.
126. 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.
127. Weir NU. An update on cardioembolic stroke. *Postgrad Med J*. 2008;84:133–42, quiz 139–40.
128. Hirsh J, Guyatt G, Albers GW, Harrington R, Schunemann HJ. American College of Chest Physicians. Executive summary: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):715–1095.
129. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Halasyamani LK, et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration With the Canadian Cardiovascular Society endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. Writing on Behalf of the 2004 Writing Committee. *Circulation*. 2008;117:296–329.
130. Becker RC, Meade TW, Berger PB, Ezekowitz M, O'Connor CM, Vorchheimer DA, et al. The primary and secondary prevention of coronary artery disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):776S–814S.
131. Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, Jin Z, Homma S. Patent foramen ovale and the risk of ischemic stroke in a multiethnic population. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:797–802.
132. Meissner I, Khandheria BK, Heit JA, Petty GW, Sheps SG, Schwartz GL, et al. Patent foramen ovale: innocent or guilty? Evidence from a prospective population-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:440–5.
133. Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology*. 2000;55:1172–9.
134. 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.
135. Serena J, Marti-Fabregas J, Santamarina E, Rodríguez JJ, Pérez-Ayuso MJ, Masjuan J, et al. Recurrent stroke and massive right-to-left shunt: results from the prospective Spanish multicenter (CODICIA) study. *Stroke*. 2008;39:3131–6.
136. Almekhlafi MA, Wilton SB, Rabi DM, Ghali WA, Lorenzetti DL, Hill MD. Recurrent cerebral ischemia in medically treated patent foramen ovale: a meta-analysis. *Neurology*. 2009;73:89–97.
137. Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Rosner B, et al. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 1996;335:453–61.
138. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:321–33.
139. Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, Heiss G, Kooperberg C, Baird A, et al. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA*. 2003;289:2673–84.
140. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*. 2007;297:1465–77.
141. Gabriel SR, Carmona L, Roque M, Sanchez GL, Bonfill X. Hormone replacement therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;2:CD002229.
142. Sare GM, Gray LJ, Bath PM. Association between hormone replacement therapy and subsequent arterial and venous vascular events: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2008;29:2031–41.
143. Renoux C, Dell'aniello S, Garbe E, Suissa S. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ*. 2010;340:c2519.
144. De Melo NR, Pompei LM. Tibolone reduces osteoporotic fracture risk and breast cancer risk, but increases the risk of stroke. *Gynecol Endocrinol*. 2010;26:73–5.
145. Nelson HD, Fu R, Griffin JC, Nygren P, Smith ME, Humphrey L. Systematic review: comparative effectiveness of medications to reduce risk for primary breast cancer. *Ann Intern Med*. 2009;151:703–15.
146. Barrett-Connor E, Cox DA, Song J, Mitlak B, Mosca L, Grady D. Raloxifene and risk for stroke based on the framingham stroke risk score. *Am J Med*. 2009;122:754–61.
147. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RJ. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2001;345:1243–9.
148. Brass LM. Hormone replacement therapy and stroke: clinical trials review. *Stroke*. 2004;35(11 Suppl 1):2644–7.
149. Bath PM, Gray LJ. Association between hormone replacement therapy and subsequent stroke: a meta-analysis. *BMJ*. 2005;330:342.
150. 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;164:741–7.
151. 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;90:3863–70.
152. Chakhtoura Z, Canonico M, Gompel A, Thalabard JC, Scarabin PY, Plu-Bureau G. Progestogen-only contracep-

- tives and the risk of stroke: a meta-analysis. *Stroke*. 2009;40:1059–62.
153. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Ischaemic stroke and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. *Lancet*. 1996;348:498–505.
154. Schwartz SM, Siscovick DS, Longstreth Jr WT, Psaty BM, Beverly RK, Raghunathan TE, et al. Use of low-dose oral contraceptives and stroke in young women. *Ann Intern Med*. 1997;127(8 Pt 1):596–603.
155. Becker WJ. Use of oral contraceptives in patients with migraine. *Neurology*. 1999;53(4 Suppl 1):S19–25.
156. Siritho S, Thrift AG, McNeil JJ, You RX, Davis SM, Donnan GA, et al. Risk of ischemic stroke among users of the oral contraceptive pill: The Melbourne Risk Factor Study (MERFS) Group. *Stroke*. 2003;34:1575–80.
157. Lidegaard O. Oral contraceptives, pregnancy and the risk of cerebral thromboembolism: the influence of diabetes, hypertension, migraine and previous thrombotic disease. *Br J Obstet Gynaecol*. 1995;102:153–9.
158. Dentali F, Crowther M, Ageno W. Thrombophilic abnormalities, oral contraceptives, and risk of cerebral vein thrombosis: a meta-analysis. *Blood*. 2006;107:2766–73.
159. 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;91:844–7.
160. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA*. 2002;288:2015–22.
161. Casas JP, Bautista LE, Smeeth L, Sharma P, Hingorani AD. Homocysteine and stroke: evidence on a causal link from mendelian randomisation. *Lancet*. 2005;365:224–32.
162. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ*. 2002;325:1202.
163. 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;291:565–75.
164. Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, Sheridan P, Pogue J, Micks M, et al. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med*. 2006;354:1567–77.
165. Bona KH, Njolstad I, Ueland PM, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T, et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006;354:1578–88.
166. Wang X, Qin X, Demirtas H, Li J, Mao G, Huo Y, et al. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis. *Lancet*. 2007;369:1876–82.
167. 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.
168. VITATOPS Trial Study Group. B vitamins in patients with recent transient ischaemic attack or stroke in the VITamins TO Prevent Stroke (VITATOPS) trial: a randomised, double-blind, parallel, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2010;9:855–65.
169. Spence JD. Homocysteine-lowering therapy: a role in stroke prevention? *Lancet Neurol*. 2007;6:830–8.
170. Marti-Carvajal AJ, Sola I, Lathyris D, Salanti G. Homocysteine lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;4:CD006612.
171. 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.
172. Cushman M, Rosendaal FR, Psaty BM, Cook EF, Valiere 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.
173. 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.
174. 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;100:3–10.
175. Ridker PM, Hennekens CH, Miletich JP. G20210A mutation in prothrombin gene and risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in a large cohort of US men. *Circulation*. 1999;99:999–1004.
176. Rahemtullah A, Van Cott EM. Hypercoagulation testing in ischemic stroke. *Arch Pathol Lab Med*. 2007;131:890–901.
177. Martínez-Martínez M, Cazorla-García R, Rodríguez de Antonio LA, Martínez-Sánchez P, Fuentes B, Díez-Tejedor E. Hypercoagulability and ischemic stroke in young patients. *Neurología*. 2010;25:343–8.
178. Kenet G, Lutkhoff LK, Albisetti M, Bernard T, Bonduel M, Brandao L, et al. Impact of thrombophilia on risk of arterial ischemic stroke or cerebral sinovenous thrombosis in neonates and children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circulation*. 2010;121:1838–47.
179. Casas JP, Hingorani AD, Bautista LE, Sharma P. Meta-analysis of genetic studies in ischemic stroke: thirty-two genes involving approximately 18,000 cases and 58,000 controls. *Arch Neurol*. 2004;61:1652–61.
180. 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.
181. Cohn D, Vansenne F, De Borgie C, Middeldorp S. Thrombophilia testing for prevention of recurrent venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;1:CD007069.
182. Finazzi G, Brancaccio V, Moia M, Ciavarella 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.
183. Brey RL, Abbott RD, Curb JD, Sharp DS, Ross GW, Stallworth CL, 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.
184. 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.
185. Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW. Management of antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review. *JAMA*. 2006;295:1050–7.
186. Brey RL. Management of the neurological manifestations of APS-what do the trials tell us? *Thromb Res*. 2004;114:489–99.
187. Gatenby PA. Controversies in the antiphospholipid syndrome and stroke. *Thromb Res*. 2004;114:483–8.
188. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993;328:1230–5.
189. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agustí AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with

- continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*. 2005;365:1046–53.
190. Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, Corbett WS, Nishiyama H, Wexler L, et al. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation*. 1998;97: 2154–9.
191. Goldberger JJ, Cain ME, Hohnloser SH, Kadish AH, Knight BP, Lauer MS, et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society scientific statement on noninvasive risk stratification techniques for identifying patients at risk for sudden cardiac death: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology Committee on Electrocardiography and Arrhythmias and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2008;118:1497–518.
192. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation*. 2010;122:352–60.
193. Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, Shahar E, O'Connor GT, Resnick HE, et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:269–77.
194. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med*. 2005;353:2034–41.
195. Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Bradley TD. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:1447–51.