Manejo de la trombosis arterial en el síndrome antifosfolipídico: anticoagulación vs. antiagregación en pacientes con enfermedad cerebrovascular

Dra. Analía Sánchez-Luceros

Departamento de Hemostasia y Trombosis. Instituto de Investigaciones Hematológicas "Mariano R. Castex", Academia Nacional de Medicina

ARTÍCULO ORIGINAL

HEMATOLOGIA, Vol. 11 Nº 3: X-X
Septiembre - Diciembre, 2007

El diagnóstico del SAF, como se dijo anteriormente, se basa en criterios clínicos y de laboratorio establecidos (32). La existencia de otros factores hereditarios o adquiridos protrombóticos no excluyen la presencia del mismo. La presencia de un criterio clínico y uno de laboratorio permite la confirmación del diagnóstico de SAF. Pacientes con accidente cerebrovascular isquémico (ACV) y títulos moderados a altos de ACA y/o anticuerpos anti-Beta2 glicoproteína I y/o pruebas de coagulación compatibles con inhibidor lúpico (IL) en al menos dos ocasiones separadas por 12 semanas, tienen un SAF definido. La prevalencia de anticuerpos antifosfolípidos (APA) en la población general se encuentra entre 1% a 6.5%, siendo mayor en ancianos y pacientes con LES. Menos comúnmente, los anticuerpos antifosfolípidos (APA) se asocian a enfermedad oclusiva arterial y/o venosa de múltiples órganos, abortos y livedo reticularis. Dentro de la enfermedad arterial asociada al SAF, el ACV/AIT constituyen las manifestaciones de mayor prevalencia (4,34). Esta asociación adquiere mayor relevancia en pacientes más jóvenes (< 50 años).

TROMBOSIS ARTERIAL EN SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La trombosis arterial en el sistema nervioso central ha sido considerada clásicamente como una condición con alto riesgo de recurrencia. Debido a las potenciales consecuencias invalidantes de los eventos recidivantes, los pacientes con SAF han sido generalmente tratados con ACO a largo plazo. Es importante considerar que la evidencia en la que se basa esta indicación proviene en su mayor parte de estudios de casos-controles, o series retrospectivas, antes que de estudios de buen diseño experimental.

En general, los eventos recurren en el mismo tipo de vaso afectado inicialmente (38). La tasa de recurrencia descripta ha sido variable: en uno de los primeros estudios ocurrieron 186 recurrencias en 101 pacientes, (6); y en otra serie hasta 9% a 4 años (24). El tiempo medio desde el primer evento a la primera recurrencia fue de 12 meses (6). Algunos factores de riesgo de recurrencia han sido descriptos, como por ejemplo la presencia de más de un evento trombótico previo, el título de ACA > 40 GPL, la presencia de anomalías en el ecocardiograma transesofágico ("humo" en aurícula izquierda, trombo intracardíaco y masas valvulares)(25). La identificación de estos factores de riesgo puede ser un factor determinante a la hora de decidir como serán tratados estos pacientes a largo plazo.

TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO: RESULTADOS DE ESTUDIOS RETROSPECTIVOS Y PROSPECTIVOS

En los '90, series de casos retrospectivas de pacientes con SAF, sugerían que estos pacientes tenían un riesgo alto de recurrencia y que aún estos eventos podían ocurrir durante el tratamiento anticoagulante (6,38). En estos trabajos se describía una relación inversa entre la intensidad de ACO y el riesgo de recurrencia. Khamashta y col (6) describieron la incidencia de eventos recurrentes, según el tratamiento, en 147 pacientes con SAF, 46% de los cuales habían tenido un primer evento arterial: con sólo observación: 29% /año, aspirina: 18% /año, aspirina y warfarina (RIN menor de 3) 23 % /año. Este riesgo fue mínimo en pacientes tratados con anticoagulación en mayor intensidad, es decir RIN mayor de 3, ya sea que estuvieran con o sin aspirina, observándose en ambos grupos un porcentaje de 1.3% de recurrencias por año. Como resultado de estos trabajos iniciales, y debido a una mayor protección aparente ofrecida, se recomendaba entonces ACO sostenida a mayor intensidad, con RIN deseado entre 3-4.

Ante la falta de evidencia que fuera basada en estudios de buen diseño, un grupo canadiense planeó un ensayo doble ciego de tipo aleatorio dirigido a comparar ACO con warfarina de moderada intensidad (RIN 2-3) con ACO de alta intensidad (RIN 3.1-4) (40). Sólo 114 pacientes de los 13 centros participantes incluidos y seguidos por una media de 2.7 años en el grupo de moderada intensidad y 2.6 años en el de alta intensidad de ACO. Se observaron 2/58 (3.4%) recurrencias en el grupo de moderada intensidad vs. 6/56 (10.7%) en el grupo de alta intensidad de anticoagulación. Cuatro y tres pacientes presentaron hemorragias mayores en cada grupo, respectivamente. Como conclusión, la mayor intensidad de ACO no demostró beneficios. Entre los 8 fracasos de la tromboprofilaxis, uno de los pacientes la había suspendido antes del evento y 4 estaban en niveles subterapéuticos.

En el estudio prospectivo de Finazzi y col. (WAPS) (41), un total de 52 pacientes fueron tratados con dosis estándar de ACO con warfarina, sólo 3 pacientes con 100 mg diarios de aspirina como único tratamiento y a 54 pacientes se les asignó tratamiento con ACO en alta intensidad. La media de seguimiento con moderada y alta intensidad de ACO fue 2.5 y 3.2 años. Se observaron 3/55 (5.5%) recurrencias en el grupo de tratamiento convencional y 6/54 (11.1%) en el grupo de alta intensidad de tratamiento. Se observaron hemorragias mayores y menores en 8 pacientes con tratamiento convencional (3 mayores) y 15 (2 mayores) en pacientes tratados con alta intensidad de ACO. De este modo también la mayor intensidad de ACO no demostró beneficios. Finazzi y col. realizaron además un análisis de los resultados de ambos estudios prospectivos (40-41), que mostró un índice de riesgo (Odds Ratio) para recurrencia de trombosis de 2.49 (IC95% 0.93-6.67, p= 0.07), favoreciendo la moderada intensidad de ACO, con una tendencia a un mayor número de hemorragias mayores en los pacientes con mayor intensidad de ACO.

En conclusión, los resultados prospectivos en prevención secundaria muestran que la mejor opción en tromboembolismo es ACO prolongada con moderada intensidad, con RIN deseado de 2.5. A pesar de los buenos resultados de ambos trabajos, debido a la dificultad de incluir pacientes con una enfermedad relativamente infrecuente como el SAF, el manejo óptimo de pacientes con mayor riesgo de sangrado o aquellos que presentan trombosis en sitios inusuales no fue aclarado. Por otro lado, los pacientes con trombosis arterial constituyeron sólo un tercio de la población total evaluada en estos estudios.

Como se ha citado, los resultados del estudio prospectivo APASS (Antiphospholipid Antibodies and Stroke Study), consistente de una cohorte del estudio WARSS (Warfarin vs. Aspirin Recurrent Stroke Study), han mostrado ciertas dudas en la capacidad de los APA de predecir recurrencia de eventos (31). La detección de estos anticuerpos al tiempo del primer evento isquémico no aumentó el riesgo de recurrencia de ACV a dos años de seguimiento. Es importante considerar que la proporción de APA positivos fue mayor que la esperada, 41%, aún considerando la edad avanzada de la cohorte incluida (promedio de 61 años). Este hallazgo puede estar relacionado con el nivel de corte para considerar positivo un resultado (< 21/dL). Por otro lado, al tener sólo la determinación al ingreso al estudio, una proporción no determinada de pacientes podrían no cumplir los criterios de SAF. Los investigadores de APASS tampoco encontraron ningún beneficio de la anticoagulación con warfarina (RIN 1.4-2.8) sobre la aspirina (325 mg/d) en la prevención del ACV. Estos hallazgos son similares a los obtenidos por otros grupos de estudio de prevención de ACV en general, como el SPIRIT (Stroke Prevention In Reversible Ischaemia Trial) (29) o el WARSS (28).

Un grupo de 7% de los pacientes del APASS, con resultados positivos para ACA e IL, tuvieron un riesgo aumentado de eventos vasculares, independientemente del tratamiento, 31.7%, comparado con 24% para aquellos pacientes con ambos tipos de anticuerpos negativos, aunque la diferencia no fue significativa. Puede ser que el hallazgo de positividad combinada sea más específico de SAF, o que exista un efecto tipo “dosis” de anticuerpos. Se necesitan estudios de mayor tamaño, prospectivos y de tipo aleatorio en estos grupos de pacientes para poder obtener conclusiones más firmes.

Es difícil establecer en que se basan las diferencias entre los trabajos retrospectivos y los prospectivos. Es probable que en la actualidad el SAF sea reconocido a nivel general más precozmente y que los pacientes sean evaluados e incluidos en los estudios con síndromes menos graves. Si uno observa la frecuencia de recurrencias en las ramas de tratamiento convencional, se observaron menor porcentaje de recurrencias que las esperadas por los investigadores. En pacientes con SAF, a la hora de tomar decisiones de tratamiento, deben recordarse dos situaciones especiales: por un lado que algunos pacientes pueden fallar a la dosis moderadas de ACO y requerir tratamiento de mayor intensidad, y por otro lado que pacientes con síndromes de falla multiorgánica, como el SAF catastrófico, responden mejor a ACO de alta intensidad.

En el Departamento de Hemostasia y Trombosis del IIHEMA, un análisis de 93 pacientes (42) bajo tratamiento con ACO con criterios de SAF (21.5% arteriales), todos ellos con IL positivo, permitió observar, con una media de seguimiento de 37.6 meses, que la ACO convencional fue efectiva en prevenir recurrencias, y que las trombosis arteriales se comportaron igual que las venosas.

Es probable, que la aspirina sola sea una alternativa aceptable en un grupo de pacientes con SAF de bajo

riesgo. Bajo riesgo puede incluir aquellos pacientes con título bajo o moderado de ACA, sin otros factores de riesgo trombótico, y con un solo territorio vascular/órgano afectado. En todos los pacientes debe realizarse una evaluación riesgo/beneficio individual del tratamiento elegido.

MONITOREO DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE

Así como el monitoreo de la heparina estándar con el Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado (TTPA) puede verse afectado por la presencia del IL, el monitoreo del tratamiento con anticoagulantes orales puede también afectarse por la prolongación del Tiempo de Protrombina basal, llevando a una sobreestimación del grado de anticoagulación obtenida. Este efecto es variable según la tromboplastina usada, y es particularmente importante con algunas tromboplastinas recombinantes. El problema puede ser resuelto usando tromboplastinas que resulten menos sensibles a la presencia de IL, y que hayan sido apropiadamente calibradas con ISI (ISI). Sin embargo, este no parece un problema significativo en la mayoría de los pacientes.

Un trabajo reciente (43) evaluó la frecuencia de complicaciones y el monitoreo del tratamiento anticoagulante como prevención secundaria de tromboembolismo venoso y arterial en 36 pacientes con SAF, comparado con una población de iguales características de edad, sexo y motivo de anticoagulación. Los autores notaron, que si bien el monitoreo del tratamiento no fue afectado, en términos de tiempo en rango adecuado de anticoagulación o necesidad de cambios de dosis por ejemplo, los pacientes con SAF requirieron mayores consultas a emergencias y usaron más recursos médicos y hospitalarios para manejar complicaciones asociadas a la warfarina que la población sin SAF. La frecuencia de hemorragias fue similar en ambos grupos, con un mayor número de recurrencias tromboembólicas en pacientes con SAF (9.6% /año vs. 0%). Esto implica la necesidad en el futuro de evaluar nuevas estrategias o parámetros de monitoreo y el estudio de nuevas terapias anticoagulantes en estos pacientes, con el fin de mejorar su calidad de vida y evolución a largo plazo.

ANTIAGREGACIÓN

Un análisis de Cochrane (44) evaluó estudios donde se compararan ACO vs. terapia antiplaquetaria para AIT y ACV de origen no cardioembólico. Cinco estudios con un total de 4000 pacientes fueron incluidos, tomando en conjunto los resultados de estudios aleatorios doble ciego y estudios abiertos. Estos trabajos fueron divididos en aquellos que involucraban alta intensidad de ACO (RIN 3-4.5), intensidad moderada (RIN 2.1-3.6) y baja intensidad de ACO (RIN 1.4–2.8). En cuánto a muerte vascular y ACV, no hubo diferencias entre ACO de moderada intensidad y antiplaquetarios, con un riesgo aumentado en el grupo de alta intensidad de ACO (RR 1.69, CI 1.08–2.65). El riesgo de ACV isquémico recurrente con ACO en todos los niveles no fue diferente de los resultados con terapia antiplaquetaria. La frecuencia de hemorragia mayor en el grupo con intensidad baja y moderada de ACO no fue significativamente diferente de los antiplaquetarios. El grupo de alta intensidad acarreó un riesgo aumentado de hemorragia (RR 9.02, CI 3.9–20).

El WARSS/APASS (31) fue el primer estudio multicéntrico en comparar, en una distribución aleatoria, los resultados del tratamiento con warfarina (RIN 1.4-2.8) vs. aspirina 325 mg/día para prevención secundaria de ACV en pacientes con APA. La frecuencia global de eventos fue de 22.2% entre pacientes con anticuerpos positivos, comparada a 21.8% entre aquellos negativos. No hubo diferencias en el riesgo compuesto de muerte de cualquier causa, ACV isquémico, AIT, infarto de miocardio, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, y otros eventos trombóticos sistémicos en pacientes tratados con warfarina (riesgo relativo-RR: 0.99; IC95%: 0.75-1.31; P>0.5) o aspirina (RR: 0.94; IC95%: 0.70-1.28; p> 0.5). Como se dijo anteriormente, la aspirina como único tratamiento de tromboprofilaxis podría ser suficiente.

CONCLUSIONES

Recientemente ha sido publicada una guía de profilaxis secundaria en pacientes con ACV y/o AIT (45). Las recomendaciones de estas normas publicadas resumen la evidencia descripta en la literatura: en pacientes con ACV isquémico o AIT, y APA positivos, el tratamiento antiplaquetario sólo es apropiado (Clase IIa, Nivel de evidencia B). En pacientes con ACV o AIT que cumplen criterios de SAF, con trombosis arterial y venosa, con compromiso en múltiples órganos, historia de síndrome obstétrico, y livedo reticularis, es razonable el tratamiento con ACO en RIN de 2-3 (Clase IIa, Nivel de evidencia B).

BIBLIOGRAFÍA

1. Lim W, Crowther M, Eikelboom J. Management of Antiphospholipid Antibody Syndrome: A Systematic Review. **JAMA**. 2006; 295: 1050 – 7.
2. Ortel T. Thrombosis and the Antiphospholipid Syndrome. **Hematology** (Am Soc Hematol Educational Program) 2005; 462 – 8.
3. Levine J, Branch D, Rauch J. The Antiphospholipid Syndrome. **N Eng J Med** 2002; 346: 752 – 763.
4. Asherson R, Khamashta M, Ordi-Ros J y col. The "Primary" Antiphospholipid Syndrome: Major Clinical and Serological Features. **Medicine** (Baltimore) 1989; 68: 366 – 74
5. Derksen R, de Groot P, Kater L, Nieuwenhuis H. Patients with Antiphospholipid Antibodies and Venous Thrombosis Should Receive Long Term Anticoagulant Treatment. **Ann Rheum Dis** 1993; 52: 689 – 692.
6. Khamashta M, Cuadrado M, Mujic F, Taub N, Hunt B, Hughes

G. The Management of Thrombosis in the Antiphospholipid – Antibody Syndrome. **N Eng J Med** 1995; 332: 993 – 997.
7. Lockshin M, Tenedios F, Petri M y col. Cardiac Disease in the Antiphospholipid Syndrome: Recommendations for Treatment. Committee Consensus Report. **Lupus** 2003; 12: 518 – 523.
8. Lockshin M, Salmon J, Roman M. Atherosclerosis and Lupus: A Work in Progress. **Arthritis Rheum** 2001; 44: 2215 – 2217.
9. Roman M, Salmon J, Sobel R y col. Prevalence and Relation to Risk Factors of Carotid Atherosclerosis and Left Ventricular Hypertrophy in Systemic Lupus Erythematosus and Antiphospholipid Antibody Syndrome. **Am J Cardiol** 2001; 87: 663 – 666.
10. Ames P, Margarita A, Delgado Alves J, Tommasino C, Iannaccona L, Brancaccio V. Anticardiolipin Antibody Titer and Plasma Homocysteine Levels Independently Predict Intima Media Thickness of Carotid Arteries in Subjects with Idipathic Antiphospholipid Antibodies. **Lupus** 2002; 11: 208 – 214.
11. Meroni P, Raschi E, Testoni C y col. Statins Prevent Endothelial Cell Activation Induced by Antiphospholipid (Anti Beta2 – glycoprotein I) Antibodies: EEffect on the Proadhesive and Proinflammatory Phenotype. **Arthritis Rheum** 2001; 44: 2870 – 2878.
12. Espinoza – Zavaleta N, Vargas – Barron J Colmenares – Galvis T y col. Echocardiographic Evaluation of Patients with Primary Antiphospholipid Syndrome. **Am Heart J** 1999; 137: 973 – 978.
13. Ziporen L, Goldberg I, Arad M y col. Libman – Sacks Endocarditis in the Antiphospholipid Syndrome: Immunopathologic Findings in Deformed Heart Valves. **Lupus** 2006; 5: 196 – 205.
14. Cervera R, Khamashta M, Font J y col. High Prevalence of Significant Heart Valve Lesions in Patients with the Primary Antiphospholipid Syndrome. **Lupus** 1991; 1: 43 – 47.
15. Galve E, Ordi J, Barquinero J, Evangelista A, Vilardell M, Soler – Soler, J. Valvular Heart Disease in the Primary Antiphospholipid Syndrome. **Ann Intern Med** 1992; 116: 293 – 298.
16. Turiel M, Muzzupappa S, Gottardi B, Crema C, Sarzi – Puttini P, Rossi E. Evaluation of cardiac Abnormalities and Embolic Sources in Primary Antiphospholipid Syndrome by Transesophageal Echocardiography. **Lupus** 2000; 9: 406 – 412.
17. McCarty G. Vascular Pathology of the Antiphospholipid Antibody Syndrome. Hughes Syndrome – The Antiphospholipid Antibody Syndrome. **Khamashta M**. 2000; pp 263 – 280. Springer, Londres.
18. Nesher G, Ilany J, Rosenmann D, Abraham A. Valvular Disfunction in Antiphospholipid Syndrome: Prevalence, Clinical Features and Treatment. **Semin Arthritis Rheum** 1997; 27: 27 – 35.
19. Fligelstone L, Cachia P, Ralls H y col. Lupus Anticoagulant in Patients with Peripheral Vascular Disease: A Prospective Study. **Eur J Vasc Endovasc Surg** 1995; 9: 277 – 283.
20. Lee R, Taylor L, Landry G y col. Prospective Comparison of Infrainguinal Bypass Grafting in Patients with and without Antiphospholipid Antibodies. **J Vasc Surg** 1996; 24: 524 – 533.
21. Taylor L, Chitwood R, Dalman R, Sexton G, Goodnight S, Porter J. Antiphospholipid Antibodies in Vascular Surgery Patients. A Cross – sectional Study. **Ann Surg** 1994; 220: 544 – 551.
22. Ahn S, Kalunian K, Rosove M, Moore W. Postoperative Thrombotic Complications in Patients with Lupus Anticoagulant: Increased Risk after Vascular Procedures. **J Vasc Surg** 1988; 7: 749 – 756.
23. Shortell C, Ouriel K, Green R, Condemi J, DeWeese J. Vascular Disease in the Antiphospholipid Syndrome: A Comparison with the Patient Population with Atherosclerosis. **J Vasc Surg** 1992; 15: 158 – 165.
24. Finazzi G, Brancaccio V, Moia M y col. 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 – 536.
25. Turiel M, Sarzi – Puttini M, Peretti R y col. Thrombotic Risk Factors in Primary Antiphospholipid Syndrome. A 5 – Year Prospective Study. **Stroke** 2005; 36: 1490 – 1494.
26. Collaborative Meta – Analysis of Randomized Trials of Antiplatelet Therapy for Prevention of Death, Myocardial Infarction and Stroke in High Risk Patients. **B M J** 2002; 324: 71 – 86.
27. Kasner S, Lynn M, Chimowitz M. Warfarin vs Aspirin for Symptomatic Intracranial Stenosis: Subgroup Analyses from WASID. **Neurology** 2006; 67: 1275 – 1278.
28. Mohr J, Thompson J, Lazar R y col. A Comparison of Warfarin and Aspirin for the Prevention of Recurrent Ischemic Stroke. **N Eng J Med** 2001; 345: 1444 – 1451.
29. The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group. A Randomized Trial of anticoagulants versus Aspirin after Cerebral Ischemia of Presumed Arterial origin. **Ann Neurol** 1997; 42: 857 – 865.
30. Derksen R, de Groot P, Kappelle L. Low Dose Aspirin after Ischemic Stroke Associated with Antiphospholipid Syndrome. **Neurology** 2003; 61: 111 – 114.
31. The APASS Investigators. Antiphospholipid Antibodies and Subsequent Thrombo – occlusive Events in patients with Ischemic Stroke. **JAMA** 2004; 291: 576 – 584.
32. Miyakis S, Lockshin M, Atsumi T. International Consensus Statement on an Update of the Classification criteria for definite Antiphospholipid Syndrome (APS). **J Thromb haemost** 2006; 4: 295 – 306.
33. Wilson W, Gharavi A, Koike T y col. International Consensus Statement on Preliminary Classification Criteria for Definite Antiphospholipid Syndrome: Report of an International Workshop. **Arthritis Rheum** 1999; 42: 1309 – 1311
34. Cervera R, Piette J, Font J y col (Euro – Phospholipid Project Group). Antiphospholipid Syndrome: Clinical and Immunologic Manifestations and Patterns of Disease Expression in a Cohort of 1000 patients. **Arthritis Rheum** 2002; 46: 1019 – 1027.
35. Manoussakis M, Tzioufas A, Silis M y col. High prevalence of Anti – cardiolipin and other autoantibodies in a Healthy Elderly Population. **Clin Exp Immunol** 1987; 69: 557 – 565.
36. Paramsothy K, Wells P. Prevalence of Antiphospholipid Antoibodies in Idiopathic Venous Thromboembolism. **Blood** (ASH Annual Meeting Abstracts) 2004; 104: Abstract 529.
37. Khamashta M, Hunt B. Moderate Dose oral Anticoagulant Therapy in Patients with The Antiphospholipid Syndrome? No. **J Thromb Haemost** 2006; 3: 844 – 845.
38. Rosove M, Brewer P. Antiphospholipid Thrombosis: Clinical Course after the First Thrombotic Event in 70 Patients. **Ann Intern Med** 1992; 117: 303 – 308.
39. Albers G, Amarenco P, Easton J, Sacco R, Teal P. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy for Ischemic Stroke. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. **Chest** 2004; 126: 483s – 512s.
40. Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, y col. A comparison of two intensities of Warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. **N Engl J Med** 2003; 349: 1133–8.
41. Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, y col. A randomized clinical trail of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). **J Thromb Haemost** 2005; 3: 848–53.
42. Casais P, Alberto MF, Gennari LC, Grosso SH, Meschengieser SS, Lazzari MA. Anticoagulation in the antiphospholipid síndrome. **Haematologica** 2004; 89: 503-504
43. AK Wittkowsky, J Downing, J Blackburn, E Nutescu. Warfarin-related outcomes in patients with antiphospholipid antibody syndrome managed in an anticoagulation clinic. **Thromb Haemost** 2006; 96: 137-141
44. Algra A, De Schryver EL, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing further vascular events after transient ischaemic attack or minor stroke of presumed arterial origin. **Cochrane Database Syst Rev**. 2006; 3:CD001342
45. Sacco RL, Adams R, Albers G, y col. Guidelines for prevention of stroke in patients with Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. **Circulation** 2006; 113: 409-449.