

### Programa Integral de Formación Continuada en Atención Primaria

#### TEMA 6

## Prevención secundaria de la enfermedad vascular cerebral

**J. Roquer**

Servicio de Neurología. Hospital Universitari del Mar. Barcelona

#### Objetivos del aprendizaje

- ▶ **¿Qué antitrombóticos debemos usar y cuál es su eficacia en la prevención secundaria del ictus?**
- ▶ **¿Cómo hay que emplear los antiagregantes en la prevención secundaria?**
- ▶ **¿Está indicada la terapia combinada en la prevención del ictus?**
- ▶ **¿Cómo hay que utilizar los nuevos anticoagulantes en prevención secundaria?**

Cada tema está acreditado por el  
Consell Català de Formació Continuada  
de les Professions Sanitàries-  
Comisión de Formación Continuada del  
Sistema Nacional de Salud con  
**5,5 créditos**



#### Ictus

**Coordinador: Adrià Arboix**

Unidad de Enfermedades Vasculares  
Cerebrales. Servei de Neurologia.  
Hospital Universitari del Sagrat Cor.  
Universitat de Barcelona. Barcelona

1. Infarto cerebral: actualización en la clínica y en la terapia

SÓLO DISPONIBLES EN

[www.sietediasmedicos.com](http://www.sietediasmedicos.com)

2. Factores de riesgo vascular cerebral
3. Ataques isquémicos transitorios
4. Clínica y diagnóstico del infarto cerebral y de la hemorragia cerebral
5. Tratamiento en fase aguda de los ictus
6. Prevención secundaria de los ictus



La importancia de la prevención secundaria de la enfermedad cerebrovascular radica en el hecho de que un 25% del total de ictus que se producen anualmente son recurrencias. Entre los elementos básicos del tratamiento preventivo figuran el manejo apropiado de los factores de riesgo vascular, la educación sanitaria en hábitos saludables, la prescripción farmacológica adecuada y las estrategias de revascularización cuando estén realmente indicadas. Las recomendaciones principales al respecto están en constante evolución y se van actualizando de forma periódica<sup>1</sup>.

Adoptar medidas no farmacológicas, asegurar un manejo y control adecuado de los factores de riesgo vascular así como mejorar los hábitos de vida cardiosaludables son aspectos relevantes para reducir las recurrencias vasculocerebrales.

Es fundamental evaluar regularmente la presión arterial y conseguir reducirla

tras la fase aguda del ictus, incluso en pacientes con una presión arterial normal. Se ha demostrado que el descenso de la presión arterial con diferentes fármacos y distintas combinaciones disminuye el número de eventos cerebrovasculares, si bien existen dudas sobre la indicación de los betabloqueadores (atenolol).

Se recomienda un control adecuado de la glucemia y la evaluación regular de la glucemia sanguínea en los pacientes con antecedentes de ictus. La diabetes debe ser manejada mediante educación sanitaria y tratamiento farmacológico individualizado. Con respecto al uso de estatinas, se aconseja su empleo en todos los pacientes con ictus no cardioembólico. También son aspectos importantes la abstención absoluta del hábito tabáquico y evitar un consumo elevado de alcohol. Hay que insistir asimismo en la necesidad de realizar actividad física regular y seguir una dieta baja en sal y grasas sa-

turadas y rica en fruta, vegetales y fibra. En los pacientes con un índice de masa corporal elevado, incluidos los que presentan sobrepeso, deben adoptarse medidas dietéticas para bajar peso.

### ¿Qué antitrombóticos usar y cuál es su eficacia en la prevención secundaria del ictus?

No existe ninguna duda sobre la indicación del tratamiento antitrombótico en los pacientes que han sufrido un ictus isquémico. La decisión del tipo de fármaco que emplear dependerá sobre todo de la etiología del ictus, aunque también habrá que tener en cuenta la comorbilidad y la situación clínica de cada paciente. En general, los antiagregantes están indicados en el ictus isquémico y el accidente isquémico transitorio de etiología aterotrombótica, lacunar, criptogénico y en el ictus cardioembólico cuando existe contraindicación para el uso de la anticoagulación oral; por su parte, los anticoagulantes están indicados en la prevención primaria y secundaria del ictus cardioembólico y en situaciones protrombóticas de alto riesgo.

#### Antiagregantes

Existen cuatro antiagregantes aprobados por la Food and Drug Administration para reducir el riesgo de recurrencia tras un ictus isquémico: ácido acetilsalicílico, ticlopidina, dipyridamol y clopidogrel. En España también está disponible el triflusal. Considerados en su globalidad y comparados con placebo, los antiagregantes logran una reducción del riesgo relativo de ictus no mortales del 28%, y del 16% para los ictus mortales.

- El ácido acetilsalicílico (AAS) es un inhibidor de la ciclooxigenasa 1 y 2 (COX-1 y COX-2), y reduce el número de eventos cardiovasculares aproximadamente un 25%. El uso de AAS se asocia a un aumento de 2,5 veces de sangrado gastrointestinal grave y de hemorragia intracerebral.
- El clopidogrel es un inhibidor de la activación del receptor de la glucoproteína IIIa/IIb. Su seguridad es si-

milar a la del AAS y superior a la de la ticlopidina, ya que no produce neutropenia aunque se han descrito casos de púrpura trombótica trombocitopénica. Es algo más eficaz que el AAS para la prevención combinada de eventos cardiovasculares, aunque en el subgrupo de pacientes con antecedentes de ictus no fue significativamente superior al AAS para prevenir eventos cardiovasculares (7,15% anual de ictus, infarto agudo de miocardio o muerte vascular en el grupo de clopidogrel y 7,71% en el grupo de AAS; reducción del riesgo relativo: 7,3%;  $p=0,26$ ). Existe controversia respecto a si la administración concomitante de clopidogrel con inhibidores de la bomba de protones puede reducir su eficacia.

- La ticlopidina tiene un mecanismo similar al del clopidogrel. En cuanto a los efectos secundarios, produce diarrea en un 12% de los casos y neutropenia en un 2%, y unas complicaciones hemorrágicas iguales a las del AAS. Ha sido sustituido por el clopidogrel por cuestiones de seguridad, aunque la eficacia de este fármaco no sea superior a la de la ticlopidina.
- El dipyridamol tiene un mecanismo controvertido, y es un inhibidor de la fosfodiesterasa que hidroliza el AMPc. En monoterapia no es más efectivo que el AAS y no tiene efecto sobre la muerte de origen vascular, aunque disminuye los eventos vasculares.
- El triflusal, al igual que el AAS, es un inhibidor irreversible de la COX plaquetaria. Tiene una eficacia similar al AAS pero comporta menos complicaciones hemorrágicas.

Hay que señalar que, pese a su valor indiscutible, los antiagregantes previenen menos de un tercio de todas las recurrencias.

#### Anticoagulantes orales

Las opciones terapéuticas preventivas con anticoagulantes orales en pacientes con fibrilación auricular (FA) han cambiado de forma importante en los últimos años. Hasta hace poco única-

mente se disponía de fármacos anti-vitamina K (AVK): acenocumarol y warfarina, que habían demostrado una clara superioridad respecto al AAS para la prevención, tanto primaria como secundaria, de eventos cardioembólicos. En la actualidad se dispone de tres nuevos anticoagulantes orales (NACO) que han demostrado de forma muy homogénea una mayor seguridad (dabigatrán, rivaroxabán y apixabán) y una eficacia no inferior (rivaroxabán) o superior (dabigatrán 150 y apixabán) a la de la warfarina, para la prevención de eventos cardioembólicos en pacientes con FA no valvular. Como ventaja adicional, los NACO no precisan ser monitorizados, de modo que se evitan los controles hematológicos periódicos imprescindibles en los pacientes tratados con AVK.

La indicación de los NACO es actualmente motivo de un intenso debate, sobre todo debido a las restricciones administrativas para su uso, relacionadas con sus costes inmediatos superiores a los de los AVK. Estas restricciones no tienen en cuenta su mejor perfil riesgo/beneficio y tampoco la existencia de varios estudios y un extenso metaanálisis que demuestran que a medio/largo plazo los NACO son coste-eficaces respecto a los AVK. El consenso entre las diferentes especialidades implicadas directamente en la prevención de la cardioembolia es cada vez mayor y más favorable al empleo de los NACO respecto a los AVK, sobre todo en pacientes de riesgo cardioembólico alto, en prevención secundaria y en pacientes con un riesgo hemorrágico (sobre todo intracerebral) aumentado.

- Los fármacos AVK (acenocumarol y warfarina) se han usado ampliamente para la prevención de eventos cardioembólicos. Son fármacos eficaces (reducción del riesgo relativo de ictus del 68-70%), con un margen terapéutico estrecho que obliga a una monitorización periódica de su efecto anticoagulante, con un efecto anticoagulante lento (72-96 h) y una semivida larga (72 h), que tienen muchas interacciones farmacológi-

cas y alimentarias y que disponen de un antídoto específico (la vitamina K). En la FA no valvular, se aconseja mantener un índice internacional normalizado (INR) de 2,0-3,0; si existe valvulopatía asociada, el nivel de anticoagulación debe ser superior (INR 3,5). La anticoagulación oral con AVK en prevención secundaria disminuye el riesgo de ictus en un 8,4% absoluto y previene 84 ictus por cada 1.000 pacientes tratados al año.

- El dabigatrán es un inhibidor directo de la trombina que se ha estudiado, en dos dosis diferentes, en pacientes con FA no valvular. Es un fármaco de semivida relativamente corta (12-17 h) y un inicio de acción rápido (2-3 h), con pocas interacciones medicamentosas, sin interacciones alimentarias y que se elimina en un 80% por vía renal, por lo que no debe administrarse en pacientes con insuficiencia renal con un aclaramiento de creatinina inferior a 15 mL/min. Tiene una farmacocinética predecible, puede administrarse en dosis fijas y no precisa monitorización. No dispone de un antídoto específico. Se administra por vía oral cada 12 h y ha demostrado ser igual de eficaz y más seguro (menos hemorragias) que la warfarina cuando se administra en dosis de 110 mg/12 h, y más eficaz e igual de seguro que la warfarina cuando se administra en dosis de 150 mg/12 h.
- El rivaroxabán es un inhibidor directo del factor Xa que se administra por vía oral en dosis de 20 mg/24 h, con una semivida corta (5-9 h) y un inicio de acción rápido (2-4 h), con pocas interacciones medicamentosas, sin interacciones alimentarias y con una reducida eliminación renal (36%), por lo que puede administrarse en la insuficiencia renal. Tiene una farmacocinética predecible, puede administrarse en dosis fijas y no requiere monitorización. Ha demostrado ser igual de eficaz que la warfarina y más seguro.
- El apixabán es un inhibidor directo del factor Xa que se administra por vía oral cada 12 h en dosis de 5 mg.

Su semivida es corta (8-15 h), el inicio de acción es rápido (3-4 h) y su farmacocinética es predecible, por lo que puede administrarse en dosis fijas y no precisa monitorización. Su aclaramiento renal es bajo (25%), de modo que puede administrarse en la insuficiencia renal sin modificar la dosis, aunque está contraindicado ante un aclaramiento de creatinina inferior a 15 mL/min. Es más eficaz y más seguro que la warfarina para la prevención de la cardioembolia en pacientes con FA no valvular.

La anticoagulación se desaconseja como tratamiento de prevención tras un ictus isquémico no cardioembólico, excepto en algunas situaciones específicas, como la aterosclerosis aórtica, los aneurismas fusiformes de la arteria basilar, la trombosis venosa cerebral, el foramen oval permeable en presencia de trombosis venosa profunda probada o aneurisma del septo auricular, y en las situaciones protrombóticas. En todos estos casos deberá usarse heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular o fármacos AVK.

No se ha demostrado que la administración de anticoagulantes orales en pacientes con ictus recurrentes de origen no cardioembólico tratados previamente con antiagregantes sea una alternativa eficaz (estudio WARSS), ni tampoco que la warfarina sea superior al AAS en los ictus asociados a estenosis de la arteria cerebral media (estudios WASID y AVASIS). En pacientes con FA que no puedan recibir anticoagulación oral, la terapia combinada con AAS y clopidogrel ha demostrado ser una alternativa eficaz. En los que pacientes no puedan tomar AKV, apixabán ha demostrado ser netamente superior al AAS (estudio Averroes).

Es importante señalar que la edad no constituye un factor limitante para el empleo de anticoagulantes orales, ni en la prevención primaria ni en la secundaria, ya que a pesar del mayor riesgo de sangrado, cuanto mayor es la edad mayor es también el beneficio preventivo. No se recomienda su utilización en

pacientes con caídas frecuentes, mal cumplimiento, epilepsia no controlada o sangrado gastrointestinal.

### ¿Cómo usar los antiagregantes en la prevención secundaria?

Respecto a qué antiagregante usar como fármaco de elección, se considera que tanto el AAS, el AAS más dipiridamol y el clopidogrel son fármacos de primera línea, dependiendo la elección de uno u otro de las circunstancias concretas de cada caso y sin ninguna preferencia<sup>3</sup>. Ante esta aparente igualdad, la elección más lógica como primera opción es el AAS. Lo que sí parece evidente es que la combinación de AAS y clopidogrel no es recomendable como tratamiento a largo plazo, dado que incrementa excesivamente las complicaciones hemorrágicas.

El inicio del tratamiento antiagregante tras un ictus o un accidente isquémico transitorio (AIT) debe realizarse lo antes posible, a excepción de los pacientes tratados en la fase aguda del ictus con fármacos fibrinolíticos, en quienes la administración de antiagregantes debe iniciarse a las 24 horas. En los pacientes con un ictus menor o con un AIT, los estudios EXPRESS y FASTER sugieren que el inicio rápido (en las primeras 24 h) del tratamiento antiagregante combinado podría reducir la recurrencia precoz. El estudio CHANCE<sup>2</sup> ha demostrado finalmente esta estrategia: la administración, dentro de las primeras 24 horas tras un ictus menor o un AIT de alto riesgo de recurrencia, de terapia combinada con clopidogrel (carga de 300 mg más 75 mg/día durante 90 días) y AAS (75 mg/día) durante 21 días, frente al tratamiento con AAS 75 mg/día, reduce significativamente el riesgo de ictus (del 11,7 al 8,2%) sin aumentar el sangrado. Esta indicación todavía no ha quedado reflejada en las guías de práctica clínica, pero parece evidente que la terapia combinada corta (durante 3 semanas) es una buena estrategia para este grupo de pacientes.

En cuanto a la antiagregación rápida, hay que recordar que el AAS (160-320

**Tabla 1. Recomendaciones para el uso de antitrombóticos en la prevención secundaria del ictus**

- Todos los pacientes que han sufrido un ictus deben ser tratados con antitrombóticos
- En los pacientes con ictus o accidente isquémico transitorio no cardioembólicos, se recomiendan los antiagregantes frente a los anticoagulantes. El ácido acetilsalicílico (50-325 mg/día) en monoterapia, la combinación de ácido acetilsalicílico y dipiridamol de liberación lenta, o el clopidogrel en monoterapia son opciones todas ellas aceptables. Alternativamente, también puede usarse triflusal
- La terapia combinada de ácido acetilsalicílico y clopidogrel aumenta el riesgo hemorrágico, por lo que en general no está recomendada; sólo se recurre a ella cuando existe una indicación específica (*stent* coronario o síndrome coronario agudo)
- No hay evidencias de que, en los pacientes que estando en tratamiento con ácido acetilsalicílico presentan una recurrencia, el aumento de dosis produzca un beneficio adicional. Tampoco se ha demostrado la eficacia de cambiar el antiagregante ni de realizar un tratamiento combinado
- La anticoagulación oral con AVK (INR 2,0-3,0) se recomienda tras un infarto isquémico asociado a fibrilación auricular. No se aconseja en pacientes con comorbilidad como caídas, mal cumplimiento, epilepsia no controlada o sangrado gastrointestinal. La edad avanzada por sí sola no es una contraindicación para la anticoagulación oral
- Los nuevos anticoagulantes orales (dabigatrán, rivaroxabán, apixabán) constituyen una clara alternativa al tratamiento con AVK. Son más seguros y más eficaces (dabigatrán 150 y apixabán) que los AVK, tienen menos interacciones farmacológicas que éstos y no es necesario monitorizar su efecto. Su indicación se limita a la fibrilación auricular no valvular
- Se desaconseja la anticoagulación tras un ictus isquémico no cardioembólico, excepto en algunas situaciones específicas, como la ateromatosis aórtica, la trombosis venosa cerebral, los aneurismas fusiformes de la arteria basilar o el foramen oval permeable en presencia de trombosis venosa profunda probada o aneurisma del septo auricular

AVK: fármacos antivitaminas K; INR: índice internacional normalizado.

mg) logra un efecto antiagregante al cabo de 1 hora de su administración oral, mientras que el clopidogrel obtiene un efecto antiagregante completo a las 2 horas pero cuando se utiliza una dosis de carga de 600 mg. Las formulaciones de AAS entéricas y las microcapsuladas presentan una acción más lenta y una peor biodisponibilidad, y no está claro que disminuyan las complicaciones hemorrágicas (por ejemplo, las presentaciones entéricas o de liberación lenta tardan unas 3-4 horas en obtener un efecto antiagregante completo).

Respecto a la dosis de AAS, la opinión más generalizada es que tras obtener una inhibición de la función plaquetaria rápida con una dosis de 160-325 mg de AAS, el tratamiento a largo plazo debe llevarse a cabo con la menor dosis posible. Con los datos actuales, las dosis recomendables deben estar alrededor de los 75 mg/día.

Otro aspecto que tener en cuenta es el relacionado con la comorbilidad y las

interacciones. La resistencia al AAS puede afectar hasta al 25-30% de los pacientes, en especial a ancianos y a pacientes con anemia, diabetes, tabaquismo, insuficiencia cardiaca, hipertensión, obesidad o enfermedades inflamatorias. Se considera que en estas situaciones aumentar la dosis de AAS podría solventar la resistencia, aunque no existen datos definitivos al respecto. El AAS interacciona con antiinflamatorios no esteroideos como el ibuprofeno, el naproxeno o la indometacina. En cuanto al clopidogrel, los pacientes con resistencia a la insulina, los diabéticos y los obesos tienen una peor respuesta. Además, este fármaco interacciona con omeprazol, lansoprazol y rabeprazol (no con pantoprazol ni con ranitidina), de manera que pierde actividad. Los antagonistas del calcio también reducen su actividad antiplaquetaria.

Un campo que ha generado bastante información es el de la relación entre diferentes polimorfismos y la resis-

encia a los antiagregantes, sobre todo en el caso de clopidogrel (la información sobre la resistencia al AAS en relación con los polimorfismos de la COX-1 es poco concluyente). Con respecto al clopidogrel, cabe recordar que es un profármaco que para ser activo debe ser metabolizado en el hígado por varias proteínas, entre ellas la CYP2C19. Los polimorfismos de CYP2C19 modulan la farmacocinética del clopidogrel, de forma que las variantes de CYP2C19 que producen una pérdida de función muestran menores concentraciones plasmáticas del metabolito activo, menor efecto antiagregante y mayor riesgo de eventos cardiovasculares. Los pacientes portadores de los dos alelos que causan una pérdida de función presentan una peor evolución clínica.

En la tabla 1 se resumen las recomendaciones para el uso de antitrombóticos en la prevención secundaria del ictus.

### ¿Cómo usar los anticoagulantes en la prevención secundaria?

La anticoagulación oral está absolutamente indicada para la prevención secundaria de los ictus de origen cardioembólico. Si hasta hace poco sólo contábamos con fármacos AVK, hoy en día también disponemos de los NACO (dabigatrán, rivaroxabán y apixabán), fármacos con un mejor perfil riesgo-beneficio, más cómodos, con menos interacciones medicamentosas, sin interacciones alimentarias, pero más caros. Antes de administrarlos debe conocerse la función renal del paciente, ya que existen limitaciones para su uso en función del grado de insuficiencia renal. En España, las diferentes administraciones sanitarias consideran que cuando la anticoagulación oral está indicada, los AVK son, salvo excepciones, los fármacos de elección, tanto en la prevención primaria como en la secundaria y tanto en la fibrilación auricular valvular como en la no valvular. Las únicas excepciones son la alergia a los AVK (situación muy inusual), los pacientes en tratamiento con AVK en los que no es posible mantener un

control del INR dentro del rango terapéutico a pesar de un buen cumplimiento, o los pacientes en los que no se puede monitorizar adecuadamente el INR. Las recomendaciones de las guías médicas nacionales<sup>3</sup> e internacionales<sup>4</sup> no se corresponden con las indicaciones o limitaciones administrativas antes citadas. Cabe señalar que los NACO únicamente están indicados en pacientes con FA no valvular, de modo que ante otras situaciones potencialmente embolígenas que requieran tratamiento preventivo se deberán usar fármacos AVK (tabla 2).

### ¿Está indicada la terapia combinada en la prevención del ictus?

Se han llevado a cabo varios estudios que han evaluado si la terapia combinada con dos antiagregantes era más eficaz que la monoterapia para la prevención de ictus no cardioembólicos, con resultados por un lado decepcionantes y por otro contradictorios. El estudio MATCH, que comparaba la combinación de AAS y clopidogrel con clopidogrel solo, demostró que la combinación no sólo no era beneficiosa sino que podía llegar a ser perjudicial, por el aumento de complicaciones hemorrágicas. El estudio CHARISMA, que comparó clopidogrel más AAS con AAS en monoterapia, tampoco mostró diferencias en cuanto a eficacia preventiva. Otros estudios, como el ESPRIT y el ESPS2, obtuvieron mejores resultados con la combinación de AAS y dipiridamol que con AAS solo, pero únicamente para la prevención de ictus, sin ningún efecto beneficioso sobre el riesgo de muerte vascular. El estudio PROFESS comparó la asociación de AAS y dipiridamol con clopidogrel y también fracasó en el intento de demostrar la superioridad de la terapia combinada. Por último, el estudio SPS3 también detectó un exceso de sangrados en el grupo dual (AAS más clopidogrel) respecto al del AAS, en pacientes con infarto lacunar reciente sin una reducción significativa de los eventos cardiovasculares. Por tanto, no se ha podido demostrar que el tratamiento combinado sea una alternativa

## Tabla 2. Recomendaciones de tratamiento con anticoagulantes orales en los pacientes con fibrilación auricular no valvular

- Los AVK (warfarina, acenocumarol), el dabigatrán, el apixabán y el rivaroxabán están indicados en la prevención primaria y secundaria del ictus en pacientes con FA no valvular. La selección del fármaco debe individualizarse en función de las características de cada caso (factores de riesgo, tolerancia, coste, interacciones y características clínicas). Es importante considerar el tiempo con un INR en rango terapéutico y las dificultades en conseguir un INR estable
- Dabigatrán en dosis de 150 mg/12 h es una alternativa (mayor eficacia e igual seguridad) a los AVK en pacientes con FA y al menos un factor de riesgo vascular y cuyo aclaramiento de creatinina sea superior a >30 mL/min. Puede considerarse el uso de 75 o 110 mg de dabigatrán/12 h en pacientes con un aclaramiento de creatinina de 15-30 mL/min; no se recomienda su empleo si el aclaramiento es inferior a 15 mL/min
- Apixabán en dosis de 5 mg/12 h es una alternativa (mayor eficacia e igual seguridad) al ácido acetilsalicílico en la prevención de ictus en pacientes con FA no valvular y al menos un factor de riesgo vascular y que se consideren no candidatos a los AVK. En caso de que existan dos o más de los siguientes factores: edad ≥80 años, peso ≤60 kg o creatinina ≥1,5 mg/dL, la dosis recomendada es de 2,5 mg/12 h
- Apixabán en dosis de 5 mg/12 h es una alternativa (mayor eficacia y mayor seguridad) a los AVK en la prevención de ictus en pacientes con FA no valvular y al menos un factor de riesgo vascular. En caso de que existan dos o más de los siguientes factores: edad ≥80 años, peso ≤60 kg o creatinina ≥1,5 mg/dL, la dosis recomendada es de 2,5 mg/12 h. No debe administrarse si el aclaramiento de creatinina es <25 mL/min
- Rivaroxabán en dosis de 20 mg/24 h es una alternativa (igual eficacia y mayor seguridad) a los AVK en paciente con FA no valvular y riesgo moderado de ictus (AIT, ictus o embolia sistémica previa). En pacientes con un aclaramiento de creatinina 15-50 mL/min, la dosis indicada es de 15 mg/24 h. No debe administrarse si el aclaramiento de creatinina es <15 mL/min

AIT: accidente isquémico transitorio; AVK: fármacos antivitaminas K; FA: fibrilación auricular; INR: índice internacional normalizado.

va segura para la prevención del ictus isquémico, aunque sí lo es, pero a expensas de aumentar el riesgo de sangrados, en los pacientes con síndrome coronario agudo o en los sometidos a angioplastia coronaria. Como ya se ha comentado, la terapia combinada durante un periodo corto de tiempo (3 semanas) sí ha revelado mayor eficacia y buena seguridad en pacientes con ictus menor o AIT de alto riesgo de recurrencia.

En relación con el ictus cardioembólico, se han evaluado diferentes alternativas al tratamiento con dicumarínicos. El estudio ACTIVE W comparó la asociación de clopidogrel y AAS con la anticoagulación oral (INR 2-3) para prevenir eventos vasculares en pacientes con fibrilación auricular y uno o más factores de riesgo para ictus. El estudio se suspendió al evidenciarse la superioridad de la pauta anticoagulante respecto a la

terapia combinada, tanto en pacientes de alto riesgo cardioembólico (evaluado mediante la escala CHADS2) como en los pacientes de bajo riesgo. Por último, el estudio Averroes demostró que apixabán es superior a AAS en pacientes con FA no valvular y no candidatos a AVK, sin aumentar el riesgo de sangrado respecto al AAS.

También se ha evaluado si combinar anticoagulantes con AAS puede ser superior al tratamiento anticoagulante en monoterapia. Una revisión sistemática y metaanálisis sobre los ensayos clínicos aleatorizados y controlados que comparaban estas dos estrategias confirmó que el riesgo de tromboembolia era inferior en los pacientes tratados con AAS-ACO, pero exclusivamente en los portadores de prótesis valvulares mecánicas, sin ningún beneficio en los pacientes con fibrilación auricular o con enfermedad coronaria.

### Situaciones especiales

#### Ictus isquémico recurrente

Una situación muy habitual es la del paciente en tratamiento antiagregante que presenta una recurrencia. Aunque se suele considerar la administración de un tratamiento antiplaquetario alternativo, o en el caso del tratamiento con AAS el aumento de dosis, no hay ninguna evidencia de que estas pautas ofrezcan un beneficio adicional.

La posibilidad de introducir anticoagulantes orales se ha evaluado (estudio WARSS), y se ha comprobado que ante una recurrencia no cardioembólica no existen diferencias entre mantener el tratamiento con AAS o cambiarlo a warfarina. Un estudio más reciente (ESPRIT) llegó a las mismas conclusiones, ya que el posible efecto protector del tratamiento combinado quedó contrarrestado por el incremento de las complicaciones hemorrágicas.

#### Prevención del ictus isquémico en pacientes con hemorragia cerebral y fibrilación auricular

La prevención de ictus isquémico en pacientes con hemorragia cerebral y FA es una situación clínica común y de solución compleja. La hemorragia cerebral tiene posibilidades de recurrir y el tratamiento anticoagulante preventivo implica aumentar mucho el riesgo de muerte en caso de que la recurrencia sea hemorrágica. Por otro lado, los pacientes en FA, especialmente si ya han sufrido un ictus, presentan un riesgo embólico muy elevado, que disminuye de forma drástica con la anticoagulación. Según las recomendaciones actuales, no hay que tratar con anticoagulantes orales a los pacientes con historia de hemorragia de localización lobular y FA. En caso de que la localización sea profunda, podrían beneficiarse de tratamiento anticoagulante los pacientes con alto riesgo tromboembólico o con baja posibilidad de recurrencia hemorrágica. Existe consenso en que los NACO son más seguros que los AVK en este grupo de pacientes.

### Tabla 3. Recomendaciones sobre la retirada de antitrombóticos en relación con los procedimientos quirúrgicos

- El ácido acetilsalicílico y los antiinflamatorios no esteroideos incrementan moderadamente el sangrado intraoperatorio y postoperatorio, sin aumentar los requerimientos de transfusión. Existen pocos datos sobre clopidogrel y ticlopidina
- Actualmente se está cuestionando la práctica común de suspender los antiagregantes, dado que se relaciona con un incremento de infarto agudo de miocardio y de ictus
- En la mayoría de procedimientos quirúrgicos no debería suspenderse el ácido acetilsalicílico
- En el postoperatorio, el tratamiento ha de reiniciarse dentro de las 6 primeras horas
- La mayor parte de los pacientes pueden ser intervenidos de procedimientos dentales, dermatológicos, artrocentesis, cirugía de cataratas y endoscopias (con o sin biopsia) sin modificar el tratamiento antiagregante o anticoagulante
- En otras cirugías, los anticoagulantes orales deben sustituirse por heparina intravenosa o bajo peso molecular (BPM), según el perfil del paciente

### RECOMENDACIONES PRÁCTICAS

- Optimizar el control de los factores de riesgo, evaluar de forma regular la presión arterial y reducirla con dieta y fármacos
- Evaluar regularmente la glucemia sanguínea y tratarla mediante modificación del estilo de vida y tratamiento farmacológico individualizado
- Se recomienda el uso de estatinas en pacientes con ictus no cardioembólico
- Los pacientes con ictus no cardioembólico deben tomar antiagregantes
- En los pacientes con ictus cardioembólico, el tratamiento recomendado es la anticoagulación oral con fármacos antivitaminas K o con anticoagulantes orales
- La terapia combinada con dos antiagregantes no debe utilizarse como estrategia preventiva crónica. Sin embargo, la administración precoz durante un periodo de 3 semanas de clopidogrel y ácido acetilsalicílico en pacientes con accidente isquémico transitorio o ictus menor reduce la recurrencia precoz

#### Cirugía menor, extracción dental y otros procedimientos de bajo riesgo de sangrado

Se considera que anualmente un 10% de los pacientes en tratamiento anticoagulante requieren algún procedimiento quirúrgico o invasivo que implica la retirada temporal del tratamiento anticoagulante. La retirada de los anticoagulantes orales se realiza de forma sistemática y sin suficientes evidencias, y somete a los pacientes a un riesgo tromboembólico a veces injustificado. Esto tiene implicaciones importantes ya que, por ejemplo, se considera que alrededor del 3,8% de todos los ictus isquémicos se relacionan con

la supresión de antitrombóticos. Este dato, extrapolado a toda la población de los Estados Unidos, significa que en ese país cada año 26.500 ictus tienen este origen.

Las recomendaciones actuales (tabla 3) consideran que a los pacientes que han de someterse a procedimientos de bajo riesgo de sangrado (<1,5%) no se les debe retirar la antiagregación ni la anticoagulación (si toman AVK, el INR debe estar cercano a 2,5). Entre estos procedimientos figuran, entre otros, los siguientes: extracciones dentales, endodoncias, cirugía de lesiones dermatológicas menores, gastroscopia con o

sin biopsia de mucosa, heridas superficiales que requieran sutura, toracocentesis, paracentesis, colocación de filtro de vena cava, cirugía de cataratas, inyecciones intraoculares, artrocentesis, cirugía de fimosis y cistoscopia sin biopsia<sup>5</sup>.

En pacientes que deban someterse a procedimientos de alto riesgo de sangrado, ha de tenerse en cuenta el riesgo tromboembólico: si es bajo, la anticoagulación se puede suspender sin necesidad de cambiar a heparina, y si es alto, debe realizarse el cambio a he-

parina. En los pacientes que hayan sufrido un evento tromboembólico reciente, los procedimientos deberán retrasarse 3 meses, y en caso de que la cirugía deba realizarse antes, se cambiará a heparina o a filtro de vena cava. ■

### Bibliografía

1. 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(1): 227-276.

2. Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2013; 369(1): 11-19.

3. Fuentes B, Gállego J, Gil-Núñez A, Morales A, Purroy F, Roquer J, et al. Guía para el tratamiento preventivo del ictus isquémico y del AIT (II). Recomendaciones según subtipo etiológico. *Neurología*. 2011 Sep 19. [Epub ahead of print].

4. Furie KL, Goldstein LB, Albers GW, Khatri P, Neyens R, Turakhia MP, et al. Oral antithrombotic agents for the prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation. A science advisory for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2012; 43(12): 3.442-3.453.

5. Baron TH, Kamath PS, McBane RD. Management of antithrombotic therapy in patients undergoing invasive procedures. *N Engl J Med*. 2013; 368 (22): 2.113-2.124.