

Tratamiento combinado con antitrombóticos en la prevención secundaria del ictus isquémico

Ayoze González Hernández*

Óscar Fabre Pi**

Juan Carlos López Fernández**

RESUMEN

El ictus isquémico constituye un problema sanitario de primer orden debido a su alto riesgo de recurrencia. La búsqueda de estrategias eficaces y seguras para la prevención de eventos vasculares en los pacientes con ictus isquémico debe ser una prioridad con el objetivo de disminuir la mortalidad y discapacidad asociada con el mismo. Diversos estudios han analizado el tratamiento combinado con antitrombóticos para intentar mejorar la eficacia de estos fármacos en la prevención secundaria de eventos vasculares tras un primer ictus isquémico. En este trabajo se revisa el estado actual de la evidencia científica en cuanto a la terapia combinada con antitrombóticos en pacientes con un primer ictus isquémico. (MÉD. UIS. 2009;22(3):214-21).

Palabras clave: Ictus isquémico. Prevención secundaria. Antitrombóticos. Antiagregantes plaquetarios. Anticoagulación.

INTRODUCCIÓN

El ictus isquémico constituye un problema sanitario de primer orden debido a su alta mortalidad y a la discapacidad que genera. El riesgo de recurrencia tras un primer ictus isquémico es alto, tanto en forma de un nuevo ictus isquémico como de cardiopatía isquémica o de arteriopatía periférica¹⁻³. Aunque este riesgo es mayor en la primera semana, en el que alcanza hasta un 12,8% en algunas series⁴, se mantiene estable a lo largo del seguimiento durante 10-15 años⁵. A diferencia de la cardiopatía isquémica, en el ictus isquémico están implicados diversos mecanismos etiopatogénicos, que le confieren diferencias en el riesgo de recurrencia. Este riesgo de recurrencia es mayor en el ictus de origen aterotrombótico y cardioembólico y menor en el ictus de origen lacunar⁶⁻⁸. Así, resulta imprescindible buscar e

individualizar las estrategias de prevención secundaria, para disminuir la recurrencia de eventos vasculares a corto y largo plazo en todos los subtipos etiológicos.

El ictus de origen aterotrombótico tiene un riesgo de recurrencia aproximado de un 20%⁶. En los últimos años se han podido identificar algunos de los factores que influyen en la recurrencia del ictus a través de varios estudios epidemiológicos. Así, a los factores de riesgo vascular convencionales como el tabaquismo, la Hipertensión Arterial (HTA), la Diabetes Mellitus (DM) o la Dislipemia (DLP), se han añadido otros marcadores biológicos que, en mayor o menor medida, se han asociado al riesgo vascular, como las apolipoproteínas, el fibrinógeno, la proteína C reactiva, el magnesio o la microalbuminuria⁹⁻¹³. Con todo esto, se ha generado una serie de recomendaciones basadas en la evidencia que han ayudado a reducir el riesgo de recurrencia tanto del ictus como de otros episodios de origen vascular. Los fármacos antitrombóticos desempeñan un papel crucial en la prevención secundaria del ictus isquémico. Los antiagregantes plaquetarios reducen el riesgo relativo de recurrencia en el ictus isquémico de origen no cardioembólico en un 22%, disminuye el riesgo de cualquier evento grave vascular en un cuarto, de Infarto Agudo de Miocardio (IAM) no fatal en un 33%, de ictus no fatal en un 25% y de muerte vascular en un 16%¹⁴.

*MD Neurólogo. Consultor de Neurología Clínica. Tutor docente de Neurología. Sección de Neurología. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas. España.

**MD Neurólogo. Consultor de Neurología Clínica. Sección de Neurología. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas. España.

Correspondencia: Dr. González. Sección de Neurología. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Barranco de la Ballena s/n 35010. Las Palmas. España. Teléfono: 928450271. e-mail: ayozezonalez@hotmail.com

Artículo recibido el 23 de agosto de 2009 y aceptado para publicación el 2 de noviembre de 2009.

El riesgo de recurrencia aproximado del ictus cardioembólico es de un 20%¹⁵. Más de un 75% de los ictus cardioembólicos están asociados a la fibrilación auricular, tanto paroxística como crónica¹⁶. En la prevención secundaria del ictus cardioembólico asociado a la fibrilación auricular, la anticoagulación oral ha demostrado ser más eficaz que la antiagregación plaquetaria con AAS, con una reducción de riesgo relativo de recurrencia de ictus de un 36%¹⁷.

A pesar del efecto indiscutiblemente beneficioso de la antiagregación plaquetaria y de la anticoagulación en la prevención secundaria del ictus, se observa que la reducción del riesgo obtenida con estos fármacos dista de lo que podría considerarse ideal. Esto ha llevado a la búsqueda de diversas combinaciones farmacológicas para mejorar la eficacia en la prevención de recurrencias, tales como la asociación de fármacos bloqueadores del eje renina-angiotensina-aldosterona^{18,19} y estatinas²⁰, a los antiagregantes o la combinación de antitrombóticos²¹.

El objetivo de este trabajo es revisar el estado actual de las recomendaciones sobre la asociación de antitrombóticos en la prevención secundaria del ictus isquémico. Para ello se ha realizado una búsqueda en PubMed, utilizando los siguientes términos de búsqueda: “*antiplatelet AND stroke*”, “*antithrombotic AND stroke*”, “*secondary prevention AND stroke*”, “*anticoagulation AND stroke*”, “*anticoagulant AND stroke*”. Se incluyeron artículos en lengua inglesa y española. Se seleccionaron todos aquellos trabajos que presentaban los resultados de ensayos aleatorizados, doble ciego sobre la combinación de antitrombóticos en la prevención secundaria del ictus. Sobre todos los trabajos incluidos se realizó una búsqueda adicional de trabajos relacionados en PubMed, incluyéndose aquellos trabajos que: 1) incluyeran análisis relevantes de subgrupos de los diferentes estudios, 2) consistieran en revisiones sistemáticas o metanálisis, 3) aportaran información adicional. Se revisaron, asimismo, las guías de prevención secundaria de la “European Stroke Organization”, de la “Sociedad Española de Neurología” y de la “American Heart Association/American Stroke Association”. También se llevó a cabo una revisión en la base de datos de la Cochrane, incluyéndose los trabajos sobre antiagregación y anticoagulación en la prevención secundaria de eventos vasculares e ictus.

COMBINACIÓN DE ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS

La agregación plaquetaria es un proceso complejo en el que intervienen diversos mecanismos secuenciales. Se ha postulado que la asociación de antiagregantes plaquetarios con mecanismos diferentes podría mejorar la prevención de eventos vasculares tras un primer ictus isquémico.

ICTUS NO CARDIOEMBÓLICO

Ácido acetilsalicílico y dipiridamol de liberación retardada

En el estudio ESPS, la combinación de AAS (330 mg) y dipiridamol de liberación inmediata (75 mg) administrada tres veces al día, demostró una reducción del 33,5% frente a placebo ($p < 0,001$) en todas las causas de muerte a los dos años de tratamiento, tras un ictus isquémico o un Accidente Isquémico Transitorio (AIT), aunque no se comparó con AAS²². En el estudio ESPS-2²³ se analizó el uso de DP-LR (200 mg) combinado con una dosis baja de AAS (25 mg) administrados dos veces al día, en pacientes con ictus isquémico o accidentes transitorio isquémicos previos. La terapia combinada produjo una reducción sustancial del riesgo de ictus frente a placebo (RRR 37%; $p < 0,001$), mientras que la monoterapia con AAS produjo una reducción menor del mismo (RRR 18%; $p = 0,013$). La incidencia de complicaciones hemorrágicas fue similar entre el grupo de terapia combinada con AAS y DP-LR y el grupo de monoterapia con AAS. Estos hallazgos se confirmaron en el ensayo ESPRIT²⁴, donde se comparó el tratamiento con AAS (30-325 mg/día) con la combinación de AAS (30-325 mg/día) y DP-LR (200 mg) administrado dos veces al día. La variable primaria fue una combinación de muerte de causa vascular, cardiopatía isquémica no fatal, ictus no fatal o hemorragia grave. Esta variable primaria fue de 13% en el grupo de AAS+DP-LR y de 16% en el grupo de AAS en monoterapia (RRR, 20%; 95% CI, 2% a 34%). Análisis posteriores de los subgrupos del ESPS-2 no demostraron diferencias significativas en la reducción de recurrencias entre ictus por enfermedad de pequeño vaso e ictus por afectación de vasos de gran calibre²⁵.

El estudio PROFESS comparó la combinación de DP-LR (200 mg) y una dosis baja de AAS (25 mg) administrado dos veces al día, con la administración de Clopidogrel (CLP) (75 mg diarios) en pacientes con un ictus previo. La variable primaria fue la aparición de una recurrencia del ictus, y la variable secundaria fue la aparición de infarto de miocardio, ictus isquémico o muerte de causa vascular, sin encontrarse diferencias en los dos grupos. Por lo tanto, no pudo concluirse que existieran diferencias entre la combinación de AAS y DP-LR y el CLP en la prevención secundaria del ictus isquémico no cardioembólico.

Clopidogrel y ácido acetilsalicílico

La terapia combinada con CLP y AAS ha demostrado un beneficio neto en el síndrome coronario agudo, a pesar del mayor riesgo hemorrágico, lo que ha hecho pensar en su posible utilidad para la prevención secundaria del ictus isquémico²⁶. En el estudio CURE realizado en pacientes con síndrome coronario agudo

sin elevación del segmento ST, la adición de CLP (dosis de carga inicial 300 mg seguida de 75 mg/d) al tratamiento con AAS, se asoció con una RRR del 20% ($p < 0,001$) en la variable pronóstica primaria compuesta (muerte cardiovascular, IAM no fatal, IAM o ictus no fatal) comparado con AAS solo²⁷.

A pesar de los resultados favorables en la cardiopatía isquémica, estas estrategias no son plenamente extrapolables al ictus isquémico puesto que entre ambas entidades existen algunas diferencias. Por una parte, la mayoría de los eventos coronarios se producen por la rotura de una placa aterosclerótica de la pared arterial coronaria, en cambio, solo aproximadamente 20% de los ictus isquémicos se relacionan con este mecanismo²⁸, sin que esté claro el papel de la aterosclerosis en la enfermedad de pequeño vaso. Además, el patrón de recurrencia es diferente ya que en los pacientes con cardiopatía isquémica suele recurrir otro evento coronario y en los pacientes con ictus isquémico otro ictus^{29,30}.

El estudio MATCH valoró la eficacia de CLP (75 mg/día) asociado al AAS (75 mg/día) frente al CLP (75 mg/día) en monoterapia, siendo la variable primaria la combinación de ictus isquémico, IAM, muerte vascular o rehospitalización por isquemia aguda³¹. Dicha combinación no redujo la incidencia de la variable primaria respecto a la monoterapia con CLP (15,7% vs 16,7%; RRR 6,4%; 95% CI, 4,6% a 16,3%; $p = 0,244$), siendo mayor el beneficio para los pacientes incluidos precozmente. El diseño del estudio pudo haber contribuido a estos resultados. En primer lugar, la proporción de pacientes incluidos con ictus lacunares fue de aproximadamente de 50%, teniendo éstos un riesgo de recurrencia menor que el aterotrombótico⁶; además, el sustrato fisiopatológico del ictus lacunar en ocasiones determina una mayor fragilidad del vaso, por lo que el riesgo de sangrado puede ser mayor. En segundo lugar, sólo un 30% de los pacientes fueron incluidos por un ictus aterotrombótico y de estos, sólo un 5% tenía historia previa de CI, lo que sugiere que se trata de un grupo atípico dentro de los pacientes que podríamos considerar de alto riesgo vascular³². Por último, en la población del MATCH la prevalencia de DM fue del 70%. La eficacia de la antiagregación plaquetaria en los pacientes con DM se ha convertido en un tema polémico, con resultados que no han sido significativos en algunos estudios¹⁴.

El estudio CHARISMA³³ valoró la terapia combinada de CLP (75 mg) con AAS (75-162 mg) frente a monoterapia con AAS (75-162 mg), en pacientes con alto riesgo vascular (asintomáticos) o con enfermedad vascular (sintomáticos). La terapia combinada no disminuyó la incidencia de la variable primaria (IAM, ictus o muerte vascular) comparada con AAS solo (6,8% vs 7,3%; RRR 7%; $p = 0,22$). En el subgrupo de pacientes con enfermedad vascular previa

se observó una reducción marginalmente significativa en la variable primaria (6,9% vs 7,9%, RR 0,8%; IC 95% 0,77-0,998; $p = 0,046$). Un subestudio sobre la prevención secundaria del ictus mostró una tendencia al beneficio de la combinación en pacientes que comenzaron el tratamiento en los 30 días siguientes al evento ($p < 0,05$). Por tanto, el estudio CHARISMA no apoya el uso de la doble antiagregación en los pacientes con alto riesgo vascular o con enfermedad vascular estable, aunque su análisis no se refiere únicamente al ictus isquémico ya que solo 4320 de 15 603 pacientes tenían historia previa de patología cerebrovascular.

El período de inclusión en los estudios que han valorado la combinación de antiagregantes plaquetarios en el ictus isquémico ha sido generalmente amplio; sin embargo, el mayor índice de recurrencias tras un primer ictus o AIT se observa en fases precoces, por lo que pueden haberse incluido pacientes una vez que el riesgo de recurrencia ha disminuido^{1,31}. El estudio FASTER³⁴ comparó la combinación de CLP (dosis de carga de 300 mg, seguido de 75 mg/día) y AAS con el tratamiento con AAS en monoterapia, mostrando beneficio en la reducción de ictus a los 90 días si el tratamiento se iniciaba en las 24 horas siguientes al evento (5,1% vs 9,5%; RRR 46%; $p = 0,24$). Las ventajas del estudio FASTER sobre el MATCH y el CHARISMA son la inclusión precoz, la mayor representación de los ictus de origen aterotrombótico y una proporción menor de pacientes diabéticos. El FASTER demostró que el tratamiento agresivo precoz tras un ictus isquémico estaba asociado a una disminución de las recurrencias, aunque como en estudios previos también se demostró un ligero incremento del riesgo hemorrágico en el grupo con biterapia.

El estudio CARESS³⁵ evaluó el uso precoz de la doble antiagregación con AAS (75 mg) y CLP (dosis de carga de 300 mg, seguido de 75 mg/día) en pacientes con estenosis sintomática intracraneal $> 50\%$. En éste también se ha visto el beneficio en la terapia combinada frente a monoterapia con AAS (75 mg) en pacientes con ictus reciente, disminuyendo el número de microembolias medidas con doppler transcraneal, aunque el número de pacientes era pequeño para alcanzar significación estadística.

La seguridad relacionada con la doble antiagregación con AAS y CLP ha sido el factor más limitante en su utilidad en prevención secundaria del ictus isquémico. Tanto el estudio MATCH como el CHARISMA y en menor medida el FASTER, constataron una mayor incidencia de complicaciones hemorrágicas con el uso de doble antiagregación. En los ensayos MATCH y CHARISMA este aumento de las complicaciones hemorrágicas graves alcanzó significación estadística (2,6% vs 1,3%, $p < 0,001$ y 1,7% vs 1,3%, $p = 0,09$). Ya se han comentado anteriormente qué limitaciones de ambos ensayos

pueden haber dado lugar a estos resultados. Para disminuir este riesgo hemorrágico habría que individualizar cada caso, evitando la combinación en los pacientes en los que el riesgo hemorrágico a priori sea mayor. Por otra parte, la presencia de microsangrados se ha relacionado con un mayor riesgo de hemorragias cerebrales³⁶, por lo que este es otro parámetro que podría tener un papel importante en la selección de candidatos a la terapia combinada.

A la vista de estos resultados, no se puede indicar de forma general la doble antiagregación con AAS y CLP en la prevención secundaria del ictus isquémico. Sin embargo, ha quedado patente que el diseño de los estudios no se ha ajustado a lo necesario para una entidad como esta, con una importante diversidad en su sustrato etiopatogénico. Resulta preciso una estratificación del riesgo de recurrencia que ayude a seleccionar el grupo de pacientes en los que el beneficio de la terapia dual supere al riesgo de la misma. Esto podría conseguirse con la implantación de modelos predictivos de riesgo³⁷. También podría ser útil la sistematización en la práctica diaria del uso de elementos que pueden predecir el riesgo de recurrencia, como los niveles de PCR-us³⁸ o el índice tobillo-brazo³⁹. Otra estrategia destinada a aumentar la relación riesgo/beneficio de la doble antiagregación, podría consistir en el tratamiento dual de los pacientes con alto riesgo durante los primeros tres meses después de un ictus isquémico, dado que este es el período con mayor índice de recurrencias y con menor riesgo de complicaciones hemorrágicas, pasando a continuación a monoterapia.

Ictus cardioembólico

La anticoagulación oral es el tratamiento de elección en la prevención secundaria del ictus cardioembólico, habiéndose demostrado más eficaz que la antiagregación con AAS¹⁷. El estudio ACTIVE-W comparó el tratamiento con warfarina (con un INR entre 2-3) frente a la combinación de CLP (75 mg) y AAS (75-100 mg) en pacientes con fibrilación auricular y al menos un factor de riesgo para el ictus⁴⁰. Este ensayo fue finalizado precozmente debido a la evidencia clara de la superioridad de la anticoagulación frente a la doble antiagregación, sin un aumento significativo del riesgo de sangrado. Los pacientes que inicialmente no eran candidatos a warfarina entraron en el estudio ACTIVE-A, que comparó la combinación de CLP (75 mg) y AAS (75-100 mg) con la monoterapia con AAS (75-100 mg). En el ACTIVE-A, la reducción de riesgo relativo de ictus fue de un 28% ($p < 0,001$) y de la variable compuesta de ictus, cardiopatía isquémica o muerte vascular de un 11% ($p = 0,01$). El riesgo de hemorragia grave fue mayor en el grupo de doble antiagregación que en el grupo de monoterapia (2,0 vs 1,3; $p < 0,001$)⁴¹. Por lo tanto, la antiagregación con CLP y AAS podría ser una alternativa

en aquellos pacientes con fibrilación auricular y riesgo moderado-alto de tromboembolismo, en los que la anticoagulación oral estuviera contraindicada; siempre valorando el riesgo/beneficio para intentar evitar las complicaciones hemorrágicas.

¿Cuál es el futuro de la combinación de antiagregantes en la prevención secundaria del ictus isquémico?

Actualmente las únicas indicaciones basadas en la evidencia que podrían establecerse para la utilización de la combinación de antiagregantes en la prevención secundaria del ictus isquémico son el AAS y DP-LR en el ictus no cardioembólico y el AAS y CLP en los pacientes con fibrilación auricular que no sean candidatos a la anticoagulación oral.

Ya se ha comentado la limitación que puede suponer el diseño de los estudios en su aplicabilidad en la práctica diaria. Tal y como se observó en el estudio CHARISMA, es probable que aquellos pacientes con enfermedad aterotrombótica grave, con alto riesgo de recurrencia pudieran constituir una de las dianas terapéuticas de la terapia combinada con antiagregantes plaquetarios. Sin embargo, hoy en día esto no se ha demostrado, por lo que se necesitan estudios bien diseñados en los que se incluyan pacientes bien seleccionados, que aporten datos que puedan ser aplicados en la práctica diaria.

Por otra parte queda por resolver el papel que desempeña la resistencia tanto al AAS como al CLP en la eficacia de la doble antiagregación para la prevención secundaria del ictus isquémico^{42,43}. Es probable que la sistematización del estudio de la resistencia a los antiagregantes permita una mejor individualización del tratamiento antitrombótico.

Por último, debe valorarse la alternativa de asociar otros antiagregantes plaquetarios que puedan ofrecer un riesgo de hemorragia más bajo que el AAS. El triflusal es un antiagregante plaquetario relacionado estructuralmente con los salicilatos, que ha demostrado una eficacia en la prevención de eventos vasculares similar al AAS, con un menor riesgo hemorrágico^{44,45}. El cilostazol es un inhibidor de la 3-fosfodiesterasa, ampliamente utilizado en Japón y recientemente comercializado en España; su eficacia en la prevención de eventos vasculares podría ser similar a la del AAS, con un riesgo hemorrágico menor⁴⁶. Además el cilostazol se ha utilizado combinado con el AAS y el CLP en pacientes sometidos a intervenciones percutáneas coronarias, presentando un bajo riesgo hemorrágico⁴⁷. Por lo tanto, estos antiagregantes podrían suponer una alternativa razonable a la hora de elegir qué antiagregantes plaquetarios asociar en la prevención secundaria del ictus isquémico.

ANTICOAGULACIÓN ORAL ASOCIADA A ANTIAGREGACIÓN PLAQUETARIA

Actualmente no existe ninguna evidencia que avale el uso combinado de anticoagulación oral y antiagregación plaquetaria en la prevención secundaria del ictus isquémico. En el estudio WARSS⁴⁸, la warfarina (INR 2-3) no demostró mayor eficacia que el AAS (325 mg) en la prevención de eventos vasculares en pacientes con un ictus isquémico previo, aunque sí presentó una discreta tendencia a aumentar el riesgo de hemorragia (2,22% vs 1,49%, $p=0,1$). Sin embargo, diversos estudios han comparado la asociación de warfarina con un antiagregante plaquetario en los pacientes con una válvula metálica protésica, IAM o fibrilación auricular.

WARFARINA Y AAS

Diversos estudios han analizado la asociación de warfarina y AAS en pacientes con una válvula protésica mecánica, fibrilación auricular o cardiopatía isquémica^{49,50-5}. En un metanálisis publicado en 2007 por Dentali et al⁵⁶ se analizaban los datos de 4180 pacientes incluidos en 10 ensayos. De estos estudios, habían sido realizados en pacientes con una válvula protésica metálica, dos en pacientes con fibrilación auricular, dos en pacientes con cardiopatía isquémica y uno en pacientes de alto riesgo vascular. La combinación redujo la aparición de fenómenos embólicos arteriales en el grupo de terapia combinada (6,3% vs 8,8%, $p<0,001$), sin diferencias en la mortalidad debida a cualquier causa (OR 0,98; IC 95% 0,77-1,25, $p=0,88$). El riesgo de hemorragia obtenido de este análisis era mayor con la terapia combinada (3,8% vs 2,8%, $p=0,05$). Al analizar los diferentes subgrupos de pacientes, la terapia combinada disminuyó el riesgo de embolismos arteriales únicamente en los pacientes con una válvula protésica metálica (OR 0,27; IC 95% 0,15-0,49), sin que existieran diferencias en los pacientes con fibrilación auricular, cardiopatía isquémica o alto riesgo vascular⁵⁶.

En la práctica diaria existe una tendencia a utilizar la combinación de anticoagulación oral y antiagregación plaquetaria en los pacientes en los que coexiste una cardiopatía isquémica con una fibrilación auricular. Sin embargo, la anticoagulación oral a largo plazo ha demostrado ser tan eficaz como el AAS en la prevención de eventos vasculares en los pacientes con cardiopatía isquémica⁵⁷, por lo que una vez establecida la indicación de anticoagulación oral por la fibrilación auricular, no parece necesario añadir un antiagregante plaquetario a pesar de la coexistencia de la cardiopatía isquémica.

Otra situación en la que se plantea el uso de la combinación de anticoagulantes orales y antiagregantes plaquetarios es en aquellos casos en los que un paciente precisa un dispositivo endovascular coronario, carotídeo o intracraneal además, presenta una fuente de cardioembolia. En estos casos es necesaria la antiagregación plaquetaria para evitar la reoclusión del dispositivo endovascular^{58,59} y la anticoagulación para la prevención de recurrencia de eventos vasculares debidos a la fibrilación auricular. Sin embargo, actualmente sigue siendo controvertido el régimen de tratamiento óptimo en estos pacientes.

ACENOCUMAROL Y TRIFLUSAL

El estudio NASPEAF⁶⁰ comparó la asociación de acenocumarol (INR 1,25-2,40) y triflusal (600 mg en dos tomas diarias) frente a acenocumarol (INR 2-3) aislada o antiagregación en monoterapia en pacientes con fibrilación auricular. El acenocumarol es un anticoagulante que actúa inhibiendo la acción de la vitamina K sobre la α -carboxilación de ciertas moléculas de ácido glutámico, localizadas en los factores de coagulación II (protrombina), VII, IX, X y en la proteína C, y sin la cual no puede desencadenarse la coagulación sanguínea. Los pacientes fueron estratificados en pacientes con riesgo de embolismo alto o intermedio según la presencia de otros factores de riesgo vascular. La variable primaria estudiada fue la aparición de un ictus isquémico, embolismo arterial, accidente isquémico transitorio o muerte de causa vascular. En el grupo de riesgo intermedio, la variable primaria fue menos frecuente en el grupo de terapia combinada que en el grupo de anticoagulación oral (0,92% vs 2,70%, $p<0,05$) y que en el grupo de antiagregación plaquetaria aislada (0,92% vs 3,82%, $p<0,05$).

Además, el grupo con terapia combinada presentó una frecuencia menor de muerte de causa vascular que el grupo de anticoagulación oral (0,37% vs 1,98%, $p<0,001$) y que el grupo de antiagregación plaquetaria aislada (0,37% vs 1,39%, $p<0,001$). En el grupo de alto riesgo, la terapia combinada mostró una menor frecuencia que la anticoagulación aislada tanto en la variable primaria (2,44% vs 4,76%, $p<0,05$) como en la muerte de causa vascular (1,05% vs 2,79%, $p<0,05$). La aparición de hemorragias graves fue menor con la terapia combinada que con la anticoagulación oral tanto en el grupo de riesgo intermedio (0,92% vs 1,80%, $p<0,05$) como en el de alto riesgo (2,09% vs 2,13%, $p<0,05$). Por lo tanto, la combinación de anticoagulación oral con un INR moderado (1,5-2) con el triflusal podría ser una alternativa eficaz y segura a la anticoagulación oral con un INR entre 2-3 en los pacientes con fibrilación auricular.

¿CUÁL ES EL FUTURO DE LA TERAPIA COMBINADA CON ANTICOAGULACIÓN ORAL Y ANTIAGREGACIÓN PLAQUETARIA EN LA PREVENCIÓN SECUNDARIA DEL ICTUS ISQUÉMICO?

Actualmente la única evidencia sólida a favor de la terapia combinada con anticoagulación oral y antiagregación plaquetaria es el uso en los pacientes con una prótesis valvular metálica. También resulta razonable su uso en los pacientes en los que se ha colocado un dispositivo endovascular coronario, carotídeo o intracraneal y además asocian alguna patología cardioembólica.

La combinación de anticoagulación y antiagregación plaquetaria no está justificada, sin embargo, en los pacientes con cardiopatía isquémica (sin dispositivo endovascular) y fibrilación auricular asociadas.

Actualmente queda por resolver si la terapia combinada es segura y eficaz en la prevención secundaria del ictus isquémico en los casos en los que existen criterios de aterotrombosis y cardioembolia (ictus indeterminado por existencia de doble causa). Tampoco se ha aclarado si la combinación resulta segura y eficaz en los casos de estenosis intracraneales >50% en los que el tratamiento con antiagregantes plaquetarios no disminuye la frecuencia de fenómenos tromboembólicos.

Es posible que la aparición de nuevos anticoagulantes orales actualmente en estudio, o el uso de antiagregantes plaquetarios con menor riesgo hemorrágico, como el triflusal o el cilostazol mejoren el perfil de seguridad de la combinación de anticoagulantes orales y antiagregantes, aunque son necesarios estudios bien diseñados que aclaren la seguridad y eficacia de la terapia combinada en algunos subgrupos de pacientes.

CONCLUSIONES

En definitiva, actualmente se recomienda tratamiento con antiagregación plaquetaria para la prevención secundaria del ictus isquémico no cardioembólico. El AAS (100-300 mg/día), el CLP (75 mg/día) y el triflusal (600 mg/día) son alternativas válidas como tratamiento de primera elección. La combinación de AAS con DP-LR también ha demostrado su eficacia en la prevención secundaria de este tipo de ictus, sin aumento del riesgo hemorrágico, por lo que puede considerarse también como tratamiento de primera línea. Actualmente no existe una evidencia sólida a favor de la doble antiagregación (excepto AAS+DP-LR) en la prevención secundaria del ictus isquémico no cardioembólico.

En la prevención secundaria del ictus isquémico cardioembólico la anticoagulación oral es más eficaz que el tratamiento con antiagregantes plaquetarios solos o en

combinación. En los casos en los que la anticoagulación oral esté contraindicada, la doble antiagregación con AAS y CLP es más eficaz que la monoterapia con AAS.

Actualmente sólo existe evidencia sólida de la eficacia de la terapia combinada con antiagregantes y anticoagulantes orales en los pacientes con prótesis valvular metálica. Su uso en los pacientes en los que coexista un dispositivo endovascular con una cardiopatía potencialmente embolígena también constituye una alternativa razonable, aunque no se ha definido el tiempo que debe mantenerse en estos casos.

SUMMARY

Combined treatment with antithrombotics in secondary prevention of the ischemic stroke.

Ischemic stroke constitutes a fundamental health issue due to its high level of recurrence. Developing efficient and safe strategies to prevent vascular episodes in patients with ischemic stroke must be a top priority, with the purpose of diminishing associated mortality and disability. Several studies have examined combined antithrombotic therapy in depth, trying to improve its efficacy in secondary prevention of vascular events after a first ischemic stroke. This work reviews the current state of clinical evidence related to combined antithrombotic therapy in patients presenting a first ischemic stroke. (MÉD. UIS. 2009;22(2):214-21).

Key words. Ischemic stroke. Secondary prevention. Antithrombotics. Antiplatelets. Anticoagulation.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Giles MF, Rothwell PM. Risk of stroke early after transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2007;6(12):1063-72.
- Wu CM, McLaughlin K, Lorenzetti DL, Hill MD, Manns BJ, Ghali WA. Early risk of stroke after transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007;167(22):2417-22.
- Clark TG, Murphy MF, Rothwell PM., Touzé E, Varenne O, Chatellier G, et al. Risk of myocardial infarction and vascular death after transient ischemic attack and ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2005;36(12):2748-55.
- Correia M, Silva MR, Magalhes R, Guimarães L, Silva MC. Transient ischemic attacks in rural and urban northern Portugal: incidence and short-term prognosis. *Stroke* 2006;37(1):50-5.
- Clark TG, Murphy MF, Rothwell PM. Long term risks of stroke, myocardial infarction, and vascular death in "low risk" patients with a non-recent transient ischaemic attack. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74(5):577-80.
- Purroy F, Montaner J, Molina CA, Delgado P, Ribo M, Alvarez-Sabín J. Patterns and predictors of early risk of recurrence after transient ischemic attack with respect to etiologic subtypes. *Stroke* 2007;38(12):3225-9.
- Jackson C, Sudlow C. Comparing risks of death and recurrent

- vascular events between lacunar and non-lacunar infarction. *Brain* 2005;128(Pt 11):2507-17.
8. Salgado AV, Ferro JM, Gouveia-Oliveira A. Long-term prognosis of first-ever lacunar strokes. A hospital-based study. *Stroke* 1996;27(4):661-6.
 9. Sacco RL, Shi T, Zamamillo MC, Kargman DE. Predictors of mortality and recurrence after hospitalized cerebral infarction in an urban community: the Northern Manhattan Stroke Study. *Neurology* 1994;44:626-34.
 10. Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, Forbes S, Burvill PW, Anderson CS, et al. Long-term risk of first recurrent stroke in the Perth Community Stroke Study. *Stroke* 1998;29:2491-500.
 11. Yokota C, Minematsu K, Ito A, Toyoda K, Nagasawa H, Yamaguchi T. Albuminuria, but not metabolic syndrome, is a significant predictor of stroke recurrence in ischemic stroke. *J Neurol Sci* 2009;277(1-2):50-3.
 12. Amighi J, Sabeti S, Schlager O, Mlekusch W, Exner M, Lalouschek W, et al. Low serum magnesium predicts neurological events in patients with advanced atherosclerosis. *Stroke* 2004;35(1):22-7.
 13. Wattanakit K, Folsom AR, Chambless LE, Nieto FJ. Risk factors for cardiovascular event recurrence in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am Heart J* 2005;149(4):606-12.
 14. Antithrombotic Trialists' Collaboration: Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. Antithrombotic Trialists' Collaboration. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
 15. Hornig CR, Dorndorf W. Early outcome and recurrences after cardiogenic brain embolism. *Acta Neurol Scandm* 1993;88:26-31.
 16. Cardiogenic brain embolism: the second report of the Cerebral Embolism Task Force. *Arch Neurol* 1989;46:727-43.
 17. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;131(7):492-501.
 18. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359(9311):995-1003.
 19. Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, et al; MOSES Study Group. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005;36(6):1218-26.
 20. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al; Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355(6):549-59.
 21. Alberts MJ, Oviagele B. Current strategies for ischemic stroke prevention: role of multimodal combination therapies. *J Neurol* 2007;254(10):1414-26.
 22. ESPS Group. European Stroke Prevention Study. *Stroke* 1990;21:1122-30.
 23. Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study: 2: Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996;143:1-13.
 24. ESPRIT Study Group, Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367(9523):1665-73.
 25. Ariesen MJ, Algra A, Kappelle LJ. Antiplatelet drugs in the secondary prevention after stroke: differential efficacy in large versus small vessel disease? A subgroup analysis from ESPS-2. *Stroke* 2006;37(1):134-8.
 26. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366:1607-21.
 27. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345(7):494-502.
 28. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke* 2001;32(12):2735-40.
 29. Vickrey BG, Rector TS, Wickstrom SL, Guzy PM, Sloss EM, Gorelick PB, et al. Occurrence of secondary ischemic events among persons with atherosclerotic vascular disease. *Stroke* 2002;33(4):901-6.
 30. Brown DL, Lisabeth LD, Roychoudhury C, Ye Y, Morgenstern LB. Recurrent stroke risk is higher than cardiac event risk after initial stroke/transient ischemic attack. *Stroke* 2005;36(6):1285-7.
 31. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, et al; MATCH investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364(9431):331-7.
 32. Rothwell PM. Lessons from MATCH for future randomised trials in secondary prevention of stroke. *Lancet* 2004;364(9431):305-7.
 33. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354(16):1706-17.
 34. Kennedy J, Hill MD, Ryckborst KJ, Eliasziw M, Demchuk AM, Buchan AM; FASTER Investigators. Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomised controlled pilot trial. *Lancet Neurol*. 2007;6(11):961-9.
 35. Markus HS, Droste DW, Kaps M, Larrue V, Lees KR, Siebler M, et al. Dual Antiplatelet Therapy With Clopidogrel and Aspirin in Symptomatic Carotid Stenosis Evaluated Using Doppler Embolic Signal Detection: The Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS) Trial. *Circulation*. 2005;111:2233-40.

36. Lee SH, Heo JH, Yoon BW. Effects of microbleeds on hemorrhage development in leukoaraiosis patients. *Hypertens Res* 2005 Nov;28(11):895-9.
37. Diener HC, Ringleb PA, Savi P. Clopidogrel for the secondary prevention of stroke. *Expert Opin Pharmacother*. 2005;6(5):755-64.
38. Tanne D, Benderly M, Goldbourt U, Haim M, Tenenbaum A, Fisman EZ, et al. C-reactive protein as a predictor of incident ischemic stroke among patients with preexisting cardiovascular disease. *Stroke*. 2006;37(7):1720-4.
39. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MA, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation* 2006;113(5):657-63.
40. Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, Pfeffer et al. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367(9526):1903-12.
41. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, et al. ACTIVE Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360(20):2066-78.
42. Cattaneo M. Aspirin and clopidogrel: efficacy, safety, and the issue of drug resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24(11):1980-7.
43. Michos ED, Ardehali R, Blumenthal RS, Lange RA, Ardehali H. Aspirin and clopidogrel resistance. *Mayo Clin Proc* 2006;81(4):518-26.
44. Matías-Guiu J, Ferro JM, Alvarez-Sabín J, Torres F, Jiménez MD, Lago A, et al. TACIP Investigators. Comparison of triflusal and aspirin for prevention of vascular events in patients after cerebral infarction: the TACIP Study: a randomized, double-blind, multicenter trial. *Stroke* 2003;34(4):840-8.
45. Culebras A, Rotta-Escalante R, Vila J, Domínguez R, Abiusi G, Famulari A, et al. TAPIRSS investigators. Triflusal vs aspirin for prevention of cerebral infarction: a randomized stroke study. *Neurology* 2004;62(7):1073-80.
46. Huang Y, Cheng Y, Wu J, Li Y, Xu E, Hong Z, et al; Cilostazol versus Aspirin for Secondary Ischaemic Stroke Prevention cooperation investigators. Cilostazol as an alternative to aspirin after ischaemic stroke: a randomised, double-blind, pilot study. *Lancet Neurol*. 2008;7(6):494-9.
47. Han Y, Li Y, Wang S, Jing Q, Wang Z, Wang D, et al. Cilostazol in addition to aspirin and clopidogrel improves long-term outcomes after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes: a randomized, controlled study. *Am Heart J* 2009;157(4):733-9.
48. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, et al. Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study Group. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345(20):1444-51.
49. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, Arnesen H., Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;347(13):969-74.
50. Nguyen MC, Lim YL, Walton A, Lefkovits J, Agnelli G, Goodman SG, et al. GRACE Investigators. Combining warfarin and antiplatelet therapy after coronary stenting in the Global Registry of Acute Coronary Events: is it safe and effective to use just one antiplatelet agent? *Eur Heart J* 2007;28(14):1717-22.
51. Johnson SG, Rogers K, Delate T, Witt DM. Outcomes associated with combined antiplatelet and anticoagulant therapy. *Chest* 2008;133(4):948-54.
52. Gullo AL, Koefoed BG, Petersen P, Pedersen TS, Andersen ED, Godtfredsen J, et al. Fixed minidose warfarin and aspirin alone and in combination vs adjusted-dose warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: Second Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin, and Anticoagulation Study. *Arch Intern Med* 1998;158(14):1513-21.
53. Flaker GC, Gruber M, Connolly SJ, Goldman S, Chaparro S, Vahanian A, et al. SPORTIF Investigators. Risks and benefits of combining aspirin with anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: an exploratory analysis of stroke prevention using an oral thrombin inhibitor in atrial fibrillation (SPORTIF) trials. *Am Heart J* 2006;152(5):967-73.
54. Toyoda K, Yasaka M, Iwade K, Nagata K, Koretsune Y, Sakamoto T, et al. Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Study Group. Dual antithrombotic therapy increases severe bleeding events in patients with stroke and cardiovascular disease: a prospective, multicenter, observational study. *Stroke* 2008;39(6):1740-5.
55. Fiore LD, Ezekowitz MD, Brophy MT, Lu D, Sacco J, Peduzzi P. Combination Hemotherapy and Mortality Prevention (CHAMP) Study Group. Department of Veterans Affairs Cooperative Studies Program Clinical Trial comparing combined warfarin and aspirin with aspirin alone in survivors of acute myocardial infarction: primary results of the CHAMP study. *Circulation* 2002;105(5):557-63.
56. Dentali F, Douketis JD, Lim W, Crowther M. Combined aspirin-oral anticoagulant therapy compared with oral anticoagulant therapy alone among patients at risk for cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med* 2007;167(2):117-24.
57. Husted SE, Ziegler BK, Kher A., Long-term anticoagulant therapy in patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006;27(8):913-9.
58. Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schühlen H, Blasini R, Hadamitzky M, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996;334(17):1084-9.
59. Bertrand ME, Legrand V, Boland J, Fleck E, Bonnier J, Emmanuelson H, et al. Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting. The full anticoagulation versus aspirin and ticlopidine (fantastic) study. *Circulation* 1998;98(16):1597-603.
60. Pérez-Gómez F, Alegría E, Berjón J, Iriarte JA, Zumalde J, Salvador A, et al. NASPEAF Investigators. Comparative effects of antiplatelet, anticoagulant, or combined therapy in patients with valvular and nonvalvular atrial fibrillation: a randomized multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(8):1557-66.