

7. Prevención secundaria del ictus

El objetivo de este apartado de la guía, que cubre los aspectos de prevención secundaria, es ofrecer un conjunto de recomendaciones para el manejo y control de los factores de riesgo o condiciones subyacentes en pacientes que ya han padecido un ictus.

7.1. Riesgo de un nuevo episodio de ictus isquémico o ataque isquémico transitorio

Preguntas para responder:

- ¿Cuál es el riesgo de sufrir un ictus en personas que ya han sufrido un episodio de ictus isquémico o ataque isquémico transitorio?

Una de las principales preocupaciones ante un paciente que ha padecido un ictus o AIT es la posibilidad de que vuelva a sufrir un nuevo episodio vascular cerebral. Diferentes estudios han mostrado que este aumento del riesgo incluye igualmente la enfermedad coronaria o la muerte de causa vascular^{496, 497}. RS de estudios observacionales 2++

En pacientes que han sufrido un ictus, entre un 20% y un 30% mueren durante los primeros meses tras el episodio. Entre los que superan el primer episodio, más de una tercera parte tienen algún tipo de dependencia al primer año^{498, 499}. Aunque la mayoría de las muertes tempranas están directamente relacionadas con el episodio en sí mismo, la mortalidad del primer año se ha relacionado también con otros episodios vasculares y con complicaciones relativas al déficit de movilización como infecciones o traumatismos^{500, 501}. Estudios observacionales ECA 1+/2+

Tras un ictus isquémico, el riesgo de recurrencia durante el primer año es de aproximadamente un 10% y posteriormente, de un 5% anual. Asimismo, el riesgo de presentar una enfermedad coronaria se estima en un 6% durante el primer año y posteriormente, en un 4,6% anual tras un primer episodio de ictus⁴⁹⁷. Así, el riesgo de recurrencias vasculares durante el primer año después de un ictus isquémico o AIT suele ser de tipo cerebrovascular. El riesgo de sufrir un ictus isquémico es especialmente elevado tras un AIT. Una RS mostró que el 3,5% de los pacientes sufrió un ictus durante los dos primeros días de un AIT, el 8% durante el primer mes y hasta el 9,2% durante los primeros 90 días. Estos porcentajes podrían reducirse si tras un AIT se realizara una evaluación activa de los episodios^{496, 502, 503}. RS de estudios observacionales 2+

7.1.1. Modelos para calcular el riesgo

Ante estas cifras alarmantes, se han propuesto escalas basadas en características clínicas para estratificar el riesgo de recurrencia de ictus en individuos que han sufrido un AIT previo. Las más destacadas son: la escala de California⁵⁰⁴, la ABCD⁵⁰⁵ y la escala ABCD₂⁵⁰⁶. Estas escalas han sido validadas en numerosos estudios⁵⁰⁶⁻⁵¹⁰; no obstante, los estudios de validación en la población española han sido negativos^{511,512}.

Estudios
observacio-
nales
2++

Con estas tablas se establece que el riesgo de presentar un ictus isquémico tras un AIT, según los resultados de la escala ABCD₂, es del 18% tras los primeros 90 días de haber sufrido un AIT (Tabla 15).

Tabla 15. Riesgo de ictus a los 2, 7 y 90 días tras un AIT (tabla de riesgo ABCD₂)* 506

Puntuación de riesgo	2 días	7 días	90 días
Riesgo bajo (0-3)	1%	1,2%	3,1%
Riesgo moderado (4-5)	4,1%	5,9%	9,8%
Riesgo alto (6-7)	8,1%	12%	18%

* Las tablas ABCD₂ presentan un rango de puntuación total de 0 a 7 para los siguientes componentes o predictores de riesgo independientes:

Edad: >60 años (1 punto) (*age*)

Presión arterial: (PAS >140 mmHg o PAD >90 mmHg) (1 punto) (*blood pressure*)

Características clínicas: [debilidad focal (2 puntos) o alteraciones en el habla sin debilidad focal (1 punto)] (*clinical features*)

Duración de los síntomas: ≥60 minutos (2 puntos); <60 minutos (1 punto) (*duration of symptoms*)

Diabetes: (1 punto) (*diabetes mellitus*)

Adaptado de: Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, Giles MF, Elkins JS, Bernstein AL, et al. *Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack*. Lancet. 2007;369:283-92.

A pesar de eso, el porcentaje de pacientes que tras un ictus recibe algún tipo de tratamiento como prevención secundaria no es óptimo. Diversos estudios reflejan la infrautilización de los tratamientos antitrombóticos a pesar de la abrumadora evidencia a favor de estos tratamientos. Transcurridos 9 meses de un episodio de ictus, aproximadamente sólo la mitad de los pacientes recibe aspirina u otro antiagregante. De forma parecida, datos de nuestro entorno señalan que tan sólo el 50,6% de los pacientes con fibrilación auricular recibe tratamiento anticoagulante⁵¹³. Estos estudios ponen de relieve las reservas que se tienen hacia los anticoagulantes, sobre todo en la población de edad más avanzada. Aunque también es cierto que los ensayos incluyen a una población seleccionada, estudios recientes han mostrado un beneficio del tratamiento anticoagulante en pacientes de edad avanzada^{497,514-516}.

Estudios
observacio-
nales
Series
de casos
2+/3

Del mismo modo, hasta un 20% de los pacientes hipertensos que han sufrido un ictus no recibe ningún tratamiento antihipertensivo. Además, tan sólo un 40% de los pacientes que reciben un tratamiento antihipertensivo consigue mantener las cifras de presión arterial por debajo de 140/90 mmHg^{497,516,517}. La situación es parecida para el uso de tratamientos hipolipemiantes; sólo un 40% de los pacientes con niveles elevados de colesterol en sangre sigue un tratamiento farmacológico y sólo un 8,7% en pacientes mayores de 80 años⁴⁹⁷.

Estudios
observacio-
nales
2+

Resumen de la evidencia

2++	El riesgo de presentar un ictus isquémico recurrente o de un nuevo evento vascular es especialmente elevado durante el primer año de haber sufrido un ataque isquémico transitorio ⁴⁹⁶ .
2++	Existen escalas, no validadas en nuestro medio, para calcular el riesgo de recurrencia tras un ataque isquémico transitorio ⁵⁰⁶ .

Recomendaciones

✓	Las estrategias terapéuticas en pacientes que han sufrido un primer episodio de ictus isquémico o ataque isquémico transitorio deben ser agresivas y orientadas a reducir el riesgo de recurrencia y el riesgo vascular en general.
---	---

7.2. Intervenciones sobre los estilos de vida

Preguntas para responder:

- En pacientes con antecedentes de un episodio de ictus, ¿las intervenciones sobre los estilos de vida reducen el riesgo de nuevos episodios?

La evidencia respecto a las intervenciones sobre los estilos de vida proviene principalmente de estudios desarrollados en prevención primaria. Están disponibles en los apartados 6.4. y 6.5. de esta guía. A continuación se describen algunos de los estudios elaborados en población con patología vascular.

Hay evidencia consistente de que el consumo crónico de cantidades importantes de alcohol es un factor de riesgo para cualquier tipo de ictus, además de tener efectos perjudiciales sobre otras patologías y la salud en general.

Se han localizado dos estudios de cohortes anidados en ECA que incluyeron pacientes con antecedentes de enfermedad vascular. La cohorte de pacientes con hipertrofia ventricular izquierda del estudio LIFE mostró que un consumo de una a 7 unidades de alcohol al día reduce el riesgo de infarto de miocardio, mientras que un consumo de más de 8 unidades se asocia a una tendencia no significativa a presentar más ictus, en comparación a los pacientes que se mantuvieron abstinentes⁵¹⁸. En una segunda cohorte del estudio SAVE, se incluyó a pacientes con disfunción ventricular izquierda tras un infarto de miocardio. El consumo de 1 a 10 unidades de alcohol al día no alteró el riesgo de progresión de la disfunción ventricular en comparación con los abstemios⁵¹⁹. No obstante, el consumo de alcohol se relaciona de forma significativa con el riesgo de un primer ictus, tanto isquémico

Estudios
de cohortes
2++/2+

como hemorrágico⁶². Para reducir el consumo, las intervenciones informativas de poca duración (de 5 a 20 minutos) se han mostrado efectivas⁷⁰.

El abandono del hábito tabáquico reduce el riesgo vascular. Esta disminución es proporcional a la duración del cese del hábito^{79, 520}. No hay ECA sobre la eficacia de diferentes medidas de deshabitación tabáquica en pacientes que han sufrido previamente un ictus. No obstante, en personas con enfermedad coronaria previa, una RS de estudios observacionales con una duración mínima de 2 años mostró una reducción del 36% de la mortalidad total entre las personas que abandonaron el hábito frente a los fumadores^{80, 521}. Se ha observado que de 2 a 4 años después de abandonar el hábito tabáquico el riesgo de ictus se reduce un 27%, y los pacientes que continúan fumando tras un ictus presentan una mayor mortalidad (RR: 2,27) comparado con no fumadores o ex fumadores^{522, 523}.

RS de estudios observacionales
2++

Los pacientes que han sufrido un ictus a menudo padecen incapacidades físicas muy graves. Además, los déficits neurológicos condicionan un progresivo deterioro físico. En esta situación, los programas para promover el ejercicio físico resultan especialmente difíciles. No se han localizado estudios que evalúen los beneficios, en términos de reducción del riesgo de nuevos ictus u otros episodios vasculares, en pacientes con un ictus o AIT previos. Diversos estudios han mostrado que los programas de ejercicio aeróbico mejoran la movilidad, el equilibrio y la resistencia al ejercicio en estos pacientes⁵²⁴. Estos programas se consideran parte de la rehabilitación del paciente con ictus y han sido abordados por otras guías de nuestro entorno⁵²⁵.

La obesidad, y especialmente la obesidad abdominal, se relaciona con el riesgo de sufrir un ictus⁵²⁶. Aunque no hay estudios aleatorizados y prospectivos que evalúen el impacto de la reducción de peso en la morbimortalidad vascular o el ictus en prevención primaria o secundaria, varios estudios han mostrado que la reducción de peso mejora la presión arterial, el perfil lipídico o las cifras de glucosa, factores estrechamente relacionados con la enfermedad vascular^{190-193, 249}.

Estudios observacionales
2++
RS de ECA
1++/1

Resumen de la evidencia

2+	En hombres y mujeres no gestantes con antecedentes vasculares, el consumo de pequeñas cantidades de alcohol no ha mostrado ser un factor perjudicial, e incluso podría ser un factor protector sobre el desarrollo de episodios vasculares ^{518, 519} .
2++	En pacientes con antecedentes vasculares, el abandono del hábito tabáquico reduce el riesgo vascular. Esta disminución es proporcional a la duración del cese del hábito tabáquico ^{79, 80, 520-523} .
1++/1+	En personas con obesidad o sobrepeso, la reducción de peso mejora diversos factores de riesgo relacionados con la enfermedad vascular ^{190-193, 249} .

Recomendación

✓	En el informe de alta hospitalaria deben constar las medidas adoptadas sobre las modificaciones de los estilos de vida.
A	En pacientes que han sufrido un ictus debe evitarse el consumo de alcohol superior a 2 unidades al día y promoverse el abandono del hábito tabáquico.
A	En pacientes no bebedores se recomienda no promover el consumo de alcohol. En pacientes que han sufrido un ictus hemorrágico debe evitarse cualquier consumo de alcohol.
B	En pacientes que han sufrido un ictus se recomienda realizar ejercicio físico de manera regular dentro de sus posibilidades y reducir el peso corporal o de la obesidad abdominal hasta los niveles dentro de la normalidad.

7.3. Hipertensión arterial

Preguntas para responder:

- En pacientes con antecedentes de un episodio de ictus, ¿el tratamiento antihipertensivo reduce el riesgo de nuevos episodios?
- ¿Cuáles son las cifras objetivo de presión arterial?

La HTA es el factor de riesgo más importante, después de la edad, para el ictus tanto isquémico como hemorrágico. Entre los factores de riesgo modificables, la HTA es el más prevalente, y está presente en casi la mitad de la población con factores de riesgo²⁰⁰. El número de ensayos diseñados para evaluar directamente si el tratamiento de la presión arterial reduce la incidencia de nuevos ictus u otros episodios vasculares es limitado⁵²⁷. El mayor volumen de la información proviene de ensayos que ponen de manifiesto la importancia del tratamiento de la HTA en la prevención de los episodios vasculares²²⁹.

Por otra parte existe un déficit de información sobre el tratamiento antihipertensivo en la fase aguda de un ictus isquémico, que puede cursar con cifras elevadas de presión arterial. Habitualmente se aconseja una estrategia prudente, dado que se desconoce el momento de iniciar el tratamiento. En esta fase, una disminución brusca de las cifras de presión arterial podría reducir la perfusión cerebral y en consecuencia aumentar el área de infarto. Especial atención merecen los pacientes que presentan una obstrucción bilateral de la arteria carótida superior al 70%, en los que una reducción brusca de la presión arterial reviste un especial riesgo de recurrencia de ictus⁵²⁸.

Hay GPC que tratan de forma extensa el tratamiento en la fase aguda de un ictus isquémico o AIT⁵²⁹. De todos modos el tratamiento antihipertensivo debe perseguir una reducción gradual de las cifras de presión arterial y la indicación de cualquier tratamiento debe realizarse acorde con la tolerancia y la patología concomitante de cada paciente.

7.3.1. Riesgo de un nuevo episodio con tratamiento

Una RS de 7 ECA y 15.527 pacientes con antecedentes de ictus (isquémico, AIT o hemorrágico), con y sin HTA, mostró que el tratamiento antihipertensivo reduce el riesgo de sufrir un nuevo ictus en un 24% (OR: 0,76; IC 95%: 0,63 a 0,92), de sufrir un infarto de miocardio en un 21% y los episodios vasculares en un 21%, aunque no reduce de forma significativa la mortalidad total ni la mortalidad debida a un ictus. Los beneficios observados se debieron mayoritariamente al control de la PAS⁵³⁰. RS de ECA 1++

Los resultados de esta RS mostraron que los IECA reducen el riesgo de infarto de miocardio (OR: 0,74; IC 95%: 0,56 a 0,98), mientras que los diuréticos reducen el riesgo de un nuevo ictus (OR: 0,68; IC 95%: 0,50 a 0,92) y los episodios vasculares (OR: 0,75; IC 95%: 0,63 a 0,90). Los betabloqueantes (atenolol) no mostraron ser superiores al placebo en los estudios individuales o en el análisis conjunto de los resultados. Además fueron una fuente importante de heterogeneidad en los resultados⁵³⁰. Los datos para la combinación de un diurético y un IECA se obtuvieron de un único ECA, el ensayo PROGRESS⁵⁰⁰.

El estudio PROGRESS, incluido en la anterior revisión, aleatorizó a 6.105 pacientes con antecedentes de ictus isquémico o AIT con y sin HTA para que recibieran perindopril (4 mg/d) solo o en combinación con indapamida (2,5 mg/d) o placebo. Tuvo un seguimiento de hasta cuatro años⁵⁰⁰. Los mayores beneficios se observaron para la combinación de perindopril e indapamida, con una reducción del riesgo de sufrir un nuevo ictus del 43% (405 eventos; RR: 0,57; IC 95%: 0,46 a 0,70), un 76% para ictus hemorrágicos y un 40% para los episodios vasculares. El tratamiento combinado mostró un mayor descenso de las cifras de presión arterial. ECA 1++

Un análisis posterior del estudio PROGRESS para los diferentes subtipos de ictus mostró que el tratamiento con un IECA (perindopril) redujo el riesgo de ictus hemorrágicos recurrentes en un 50%; la reducción en términos absolutos fue de un 1% (111 eventos)²⁴⁰. ECA 1++

Un ECA posterior a estos estudios, el ensayo MOSES, realizado en 1.045 pacientes con HTA y antecedentes de ictus, mostró que el tratamiento antihipertensivo con eprosartán (600 mg/d), un ARA II, reduce un 25% la incidencia de nuevos ictus en comparación con un antagonista del calcio (nitrendipino) (236 eventos; incidence density ratio [IDR] 0,75; IC 95%: 0,58 a 0,97) y un 21% los ECA 1-

episodios vasculares. No obstante, el estudio tuvo un diseño abierto entre otras limitaciones metodológicas⁵³¹.

Diferentes clases de tratamientos antihipertensivos reducen las cifras de presión arterial. Por el contrario, los beneficios en prevención primaria o secundaria de episodios vasculares, incluidos el ictus, difieren considerablemente. Una explicación a este efecto es que se ha relacionado el sistema renina-angiotensina con la arteriogénesis a través de mecanismos que incluyen la disfunción endotelial, fenómenos inflamatorios y proliferación del músculo liso vascular⁵³². De este modo los IECA y los ARA II podrían tener beneficios adicionales más allá de la reducción de las cifras de presión arterial⁵²⁷.

Las modificaciones de los estilos de vida en pacientes con HTA que han demostrado reducir las cifras de presión arterial son el abandono del hábito tabáquico, la reducción de peso en pacientes con obesidad, la moderación del consumo de alcohol, la actividad física regular, la reducción de la ingesta de sal y el incremento del consumo de fruta y vegetales²⁰⁹. Estas medidas son, además, útiles para controlar otros factores de riesgo vascular.

RS de ECA
1++

7.3.2. Cifras objetivo de presión arterial

Una RS de estudios de cohorte mostró que el riesgo de ictus desciende de forma lineal con la presión arterial hasta niveles de 115/75 mmHg de forma consistente en hombres y mujeres y para los diferentes tipos de ictus. El riesgo se reduce aproximadamente en un 30% por cada 10 mmHg de descenso de las cifras de presión arterial²²⁹.

RS de estudios de cohortes
2++

Con el objetivo de maximizar los beneficios vasculares, se ha sugerido que en pacientes con un riesgo vascular elevado, el tratamiento con antihipertensivos debe ser más intenso. En pacientes con antecedentes de ictus, un análisis posterior del estudio PROGRESS mostró un beneficio progresivo en la recurrencia de ictus con el control de la PAS hasta cifras de 120 mmHg⁵³³. Aunque el beneficio obtenido con la disminución de las cifras de PA es lineal, algunas de las GPC internacionales y de nuestro entorno más recientes proponen como objetivo, en prevención secundaria, cifras por debajo de 140/90 mmHg^{201, 202}, 130/80 mmHg^{36, 534, 535} o incluso 120/80 mmHg⁵³⁶. Otras GPC, por el contrario, inciden en la necesidad de iniciar tratamiento en aquellos pacientes hipertensos o incluso normotensos que han sufrido un ictus o con un determinado riesgo vascular, pero no establecen cifras objetivo en sus recomendaciones^{223, 537}.

ECA
1++

A pesar de los beneficios del tratamiento antihipertensivo, un estudio realizado en nuestro medio mostró que en las personas que habían sufrido un ictus, la implementación de las recomendaciones proporcionadas por las GPC y los objetivos terapéuticos referentes al tratamiento de los factores de riesgo vascular, entre ellos la HTA, era muy pobre²⁰⁶.

Resumen de la evidencia

1++	En pacientes que han sufrido un ictus o ataque isquémico transitorio el tratamiento antihipertensivo reduce el riesgo de recurrencia u otros episodios vasculares. El beneficio se debe sobre todo a la reducción de la presión arterial sistólica ⁵³⁰ .
1++	Los mayores beneficios se obtienen con el tratamiento combinado de un inhibidores del enzima convertidor de angiotensina y un diurético (4 mg/d de perindopril en combinación con 2,5 mg/d de indapamida) ⁵⁰⁰ .
1++	El tratamiento en monoterapia con un diurético reduce el riesgo de un nuevo ictus y otros episodios vasculares. Los inhibidores del enzima convertidor de angiotensina en monoterapia reducen el riesgo de infarto de miocardio. Los beta-bloqueantes no se han mostrado beneficiosos en prevención secundaria de ictus ⁵³⁰ .
1-	El tratamiento con antagonistas de la angiotensina II (eprosartán) podría ser beneficioso para reducir el riesgo de nuevos ictus ⁵³¹ .
1++	El tratamiento antihipertensivo es beneficioso en pacientes con hipertensión y en pacientes con cifras de presión arterial dentro de los límites establecidos como normales ⁵⁰⁰ .
1++	En pacientes con hipertensión, la modificación de los estilos de vida reduce las cifras de presión arterial y otros factores de riesgo vascular ²⁰⁹ .

Recomendaciones

✓	En pacientes que hayan presentado un ictus isquémico o hemorrágico hay que llevar a cabo un seguimiento cercano de las cifras de presión arterial.
A	En pacientes con antecedentes de ictus o ataque isquémico transitorio y con cifras elevadas o incluso normales de presión arterial se recomienda iniciar tratamiento con fármacos antihipertensivos, preferiblemente con la combinación de un inhibidor del enzima convertidor de angiotensina y un diurético (4 mg/d de perindopril más 2,5 mg/d de indapamida).
B	Dependiendo de la tolerancia o de las patologías concomitantes del paciente, se debe considerar el tratamiento en monoterapia con diuréticos, inhibidores del enzima convertidor de angiotensina o antagonistas de la angiotensina II.
B	En un paciente que ha sufrido un ictus isquémico o ataque isquémico transitorio, una vez estabilizado, se deben disminuir progresivamente las cifras de presión arterial con el objetivo de mantener cifras por debajo de 130/80 mmHg; siendo óptimo por debajo de 120/80 mmHg.
A	Se deben promocionar cambios en los estilos de vida, además del tratamiento farmacológico.

7.4. Dislipemia

Preguntas para responder:

- En pacientes con antecedentes de un episodio de ictus, ¿el tratamiento hipolipemiante reduce el riesgo de nuevos episodios?
- ¿Cuáles son las dosis óptimas del tratamiento hipolipemiante?
- ¿Cuáles son las cifras objetivo de lípidos en sangre?

Una RS de datos individuales de pacientes, fruto de una colaboración internacional (CTT [Cholesterol Treatment Trialists] Collaborators), incluyó 14 ECA y 90.056 pacientes y un seguimiento medio de 5 años, con un total de 8.186 muertes y 14.348 episodios vasculares mayores. En este estudio las estatinas mostraron una reducción del riesgo de muerte por todas las causas de un 12% por cada 39 mg/dl (1,0 mmol/l) de colesterol LDL (RR: 0,88; IC 95%: 0,84 a 0,91) y de un 21% del riesgo de un episodio vascular mayor (infarto de miocardio, muerte coronaria, revascularización e ictus) (RR: 0,79; IC 95%: 0,77 a 0,81). RS de ECA
1++

En concreto, en el caso de los ictus fatales o no fatales (2.957 eventos), la reducción del riesgo fue del 17% (RR: 0,83; IC 95%: 0,78 a 0,88), de modo que por cada reducción de 39 mg/dl en el colesterol LDL (sostenida durante 5 años) se observaron 8 (IC 95%: 4 a 12) episodios menos por 1.000 pacientes tratados. El beneficio fue objetivable desde el primer año de tratamiento.

En este mismo estudio, el tratamiento con estatinas redujo la incidencia a 5 años de los episodios vasculares mayores en un 20% por cada 39 mg/dl de colesterol LDL descendido. Este beneficio fue independiente del perfil lipídico inicial u otras características como la presencia de antecedentes vasculares. El beneficio absoluto por cada reducción de 39 mg/dl en el colesterol LDL (sostenida durante 5 años) fue de 48 (IC 95%: 39 a 57) episodios vasculares mayores menos por cada 1.000 pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria²⁷⁴. Las revisiones previas muestran resultados similares y en la misma dirección^{273, 278-280}.

Un ensayo clínico posterior (SPARCL) (4.731 pacientes, 575 eventos) evaluó la eficacia y seguridad de la atorvastatina (80 mg/d) comparada con el placebo en pacientes que habían sufrido un ictus o un AIT reciente (1 a 6 meses previos) y sin enfermedad coronaria previa. En estos pacientes, la atorvastatina redujo la incidencia global de ictus en un 16% (HR: 0,84; IC 95%: 0,71 a 0,99; RAR 2,2%), así como la muerte por ictus (HR: 0,57; IC 95%: 0,35 a 0,95), aunque se observó un incremento del ictus hemorrágico (HR: 1,66; IC 95%: 1,08 a 2,55), e incrementos de los enzimas hepáticos en sangre. El número de pacientes a tratar para prevenir un ictus fue de 46 (NNT 46; IC 95%: 24 a 243). Por lo que se refiere a los ictus hemorrágicos, el número de eventos fue escaso (55 en ator- ECA
1+

vastatina y 33 en placebo), pero también fue escaso el porcentaje de pacientes incluidos con ictus de tipo hemorrágico⁵³⁸.

Con el objetivo de valorar el posible aumento en el riesgo de ictus hemorrá- RS de ECA
gicos, una RS analizó recientemente conjuntamente dos ECA (8.011 pacientes) que 1+
mostraron resultados para este evento: el propio ensayo SPARCL en atorvasta-
tina y el HPS (Heart Protection Study) en simvastatina. Los resultados fue-
ron consistentes y mostraron un aumento de riesgo significativo (120 eventos;
RR: 1,73; IC 95%: 1,19 a 2,50)⁵³⁹.

7.4.1. Dosis altas frente a dosis bajas

Una RS (27.548 pacientes, 2.385 eventos) que evaluó la eficacia de las estatinas a RS de ECA
dosis estándar con dosis altas en prevención secundaria (pacientes con antece- 1++
dentes de enfermedad coronaria) mostró que las dosis altas disminuyen en
mayor medida una variable de resultado compuesta de muerte coronaria o infar-
to de miocardio (OR: 0,84; IC 95%: 0,77 a 0,91)⁵⁴⁰. Las dosis altas también se mos-
traron más eficaces en la reducción del riesgo de presentar una variable com-
puesta de muerte coronaria o cualquier episodio vascular (OR: 0,84; IC 95%: 0,80
a 0,89). En concreto, en el caso del riesgo de ictus, las dosis altas de estatinas dis-
minuyeron de forma significativa en pacientes tratados con dosis altas (697 even-
tos; OR: 0,82 IC 95%: 0,71 a 0,96). No se observaron diferencias significativas en
mortalidad total o vascular. Las dosis altas presentaron con mayor frecuencia
efectos adversos. Una RS posterior muestra resultados similares en esta pobla-
ción y señala la ausencia de evidencia para plantear cifras objetivo de colesterol
LDL, la utilización de combinaciones para alcanzar estos objetivos o la utiliza-
ción de regímenes más intensos en pacientes sin enfermedad coronaria⁵⁴¹.

7.4.2. Pacientes de edad avanzada

Una RS evaluó conjuntamente los resultados de 9 ECA que incluyeron un total RS de ECA
de 19.569 pacientes de edad avanzada (de 65 a 82 años) y antecedentes de 1++
enfermedad coronaria. Las estatinas, comparadas con el placebo, redujeron la
mortalidad (total y coronaria), el infarto de miocardio, la necesidad de revascu-
larización y el ictus. En concreto para el ictus, el riesgo se redujo un 25% (RR:
0,75 IC 95%: 0,56 a 0,94). El número de pacientes a tratar para evitar una muer-
te fue de 28⁵⁴².

7.4.3. Cifras objetivo

A pesar de que muchas instituciones que hacen recomendaciones en salud incluyen cifras
de colesterol LDL como potenciales umbrales para obtener un beneficio, la información
al respecto es muy limitada. En concreto, una revisión sobre la cuestión no localizó estu-

dios que mostraran la relación entre los niveles de colesterol LDL y el riesgo vascular en pacientes con cifras inferiores a 130 mg/dl⁵⁴³. No obstante, las principales instituciones internacionales y de nuestro entorno coinciden en recomendar cifras inferiores a 100 mg/dl e incluso en algunos casos inferiores a 70 mg/dl. Aun así, la seguridad a largo plazo y el impacto en los recursos disponibles de estas estrategias intensivas son desconocidas y, por tanto, las guías más recientes recomiendan el tratamiento con estatinas, lo cual muestra reservas para establecer cifras objetivo^{291, 544, 545}. Estas GPC destacan además que no existe evidencia sobre el coste-efectividad en variables clínicas de interés de la combinación de una estatina con otros fármacos hipolipemiantes para conseguir cifras objetivo de colesterol LDL²⁹¹.

Resumen de la evidencia

1++	En pacientes con antecedentes vasculares (incluido el ictus) el tratamiento con estatinas reduce el riesgo de recurrencia y de nuevos episodios vasculares. La reducción del riesgo de episodios coronarios es superior a la del ictus ^{238, 273, 274, 278-280} .
1++	En pacientes con antecedentes de ictus isquémico o ataque isquémico transitorio, sin enfermedad coronaria previa, el tratamiento con estatinas a dosis altas reduce el riesgo de recurrencia y de presentar otros episodios vasculares. No obstante, los efectos adversos son más frecuentes que con dosis más bajas ^{540, 541} .
	No hay evidencia directa de cuáles son los niveles de colesterol LDL objetivo en prevención secundaria ⁵⁴³ .

Recomendaciones

A	Se recomienda tratar con atorvastatina (80 mg/d) a los pacientes con un ictus isquémico o ataque isquémico transitorio previo de etiología aterotrombótica, independientemente de sus niveles de colesterol LDL basales.
B	El tratamiento con otras estatinas (40 mg de simvastatina) también está indicado en pacientes con un ictus isquémico o ataque isquémico transitorio previo de etiología aterotrombótica, independientemente de sus niveles de colesterol LDL basales.
✓	El tratamiento con estatinas se debe valorar conjuntamente con el paciente tras informarle debidamente de los beneficios y potenciales riesgos y teniendo en consideración las patologías asociadas y los tratamientos concomitantes. Adicionalmente al inicio de un tratamiento con estatinas, hay que llevar a cabo un cambio hacia unos estilos de vida más saludables.

✓	Estos pacientes deben mantenerse, preferentemente, con unas cifras de colesterol LDL por debajo de 100 mg/dl.
✓	Debe evitarse la combinación de estatinas con otros fármacos hipolipemiantes para alcanzar cifras objetivo de colesterol LDL.

7.5. Terapia hormonal

Preguntas para responder:

- En las mujeres postmenopáusicas y con antecedentes de un episodio de ictus, ¿la terapia hormonal reduce el riesgo de nuevos episodios?

La TH se ha utilizado ampliamente en mujeres postmenopáusicas para prevenir enfermedades vasculares, osteoporosis y demencia hasta la aparición del estudio WHI, que mostró que los riesgos eran superiores a los beneficios³¹¹. La evidencia en este sentido es consistente con los resultados aparecidos posteriormente al estudio WHI³¹³ y al WISDOM³¹⁴. En prevención secundaria, no obstante, la evidencia es más escasa. ECA
1++/1+

Una RS en mujeres postmenopáusicas (7 ECA, 32.000 mujeres) mostró que la TH no modifica el riesgo de muerte por cualquier causa, muerte coronaria o infarto de miocardio no fatal. En 5 de los ECA, las mujeres tenían antecedentes de enfermedad vascular⁵⁴⁶. La RS objetivó un aumento del riesgo de ictus tanto en el caso de los estrógenos solos como los combinados con progestágenos (831 eventos; RR: 1,29; IC 95%: 1,13 a 1,48). En el único ECA que incluyó a mujeres con antecedentes de ictus o AIT, la TH no se asoció a un riesgo diferencial de recurrencia frente al placebo⁵⁴⁷. RS de ECA
ECA
1++

Resumen de la evidencia

1++	En mujeres con enfermedad vascular previa, el tratamiento con TH (con estrógenos solos o combinados con progestágenos) aumenta el riesgo de ictus ^{546, 547} .
-----	---

Recomendaciones

A	En las mujeres postmenopáusicas no se recomienda la terapia hormonal (con estrógenos solos o combinados con progestágenos) como prevención secundaria de la enfermedad vascular.
---	--

7.6. Trombofilias

Preguntas para responder:

- En pacientes con trombofilias congénitas o adquiridas que han sufrido un episodio de ictus, ¿el tratamiento antitrombótico reduce el riesgo de nuevos episodios?

7.6.1. Trombofilia congénita

Varios estudios con diseños diversos (ECA, cohortes y estudios de casos y controles) han evaluado la relación entre diferentes trombofilias congénitas y el riesgo de ictus con resultados poco consistentes. La relación con el ictus isquémico es débil en personas adultas. En pacientes con patología asociada y en niños es más fuerte. La relación es más consistente para el riesgo de trombosis de venas cerebrales, sobre todo en mujeres que toman anticonceptivos orales. La evidencia en este sentido no difiere de la expuesta en el apartado 6.12. de prevención primaria.

ECA
1+
Estudios observacionales
2++

Hay controversia sobre si estas alteraciones congénitas pueden aumentar el riesgo de los ictus recurrentes. En este sentido, el estudio POLARIS, actualmente en fase de reclutamiento, pretende estudiar la relación entre diferentes polimorfismos genéticos (entre ellos el factor V de Leiden y la mutación G20210A de la protrombina) y la recurrencia de episodios trombóticos incluidos el ictus y el AIT.

7.6.2. Trombofilia adquirida

El SAF es una condición clínica caracterizada por la tendencia a la trombosis y la presencia en plasma de anticuerpos contra los fosfolípidos de la membrana celular. En estudios observacionales, se ha asociado la presencia de AFL con primeros síntomas de episodios trombóticos e incluso ictus, aunque la evidencia no es del todo consistente. Si los AFL tienen un papel en los ictus recurrentes todavía es una cuestión de controversia. Sin embargo, de forma global en diversos estudios prospectivos, los pacientes con ictus isquémico y AFL presentaron mayor probabilidad de recurrencia³²².

Estudios observacionales
2++

En pacientes con antecedentes de enfermedad vascular, la cohorte prospectiva observacional APASS (Antiphospholipid Antibodies and Stroke Study)⁵⁴⁸ anidada en el ensayo WARSS⁵⁴⁹, estratificada según la presencia o ausencia de AFL, mostró que su positividad en pacientes con ictus isquémicos no significa un riesgo aumentado para siguientes episodios vasculares oclusivos a dos años de seguimiento o una respuesta diferente a la aspirina o warfarina.

Estudios de cohortes
2++

Resumen de la evidencia

1+/2+	Hay controversia sobre si diferentes trombofilias congénitas pueden aumentar el riesgo de presentar ictus recurrentes ^{305, 306, 316, 323} .
2++	No se ha encontrado relación entre la presencia de anticuerpos antifosfolípidos y la recurrencia de ictus u otros episodios vasculares oclusivos ³²² .
2++	La presencia de anticuerpos antifosfolípidos no parece aumentar el riesgo de ictus recurrentes o un pronóstico diferente según el tratamiento antitrombótico prescrito tras un ictus isquémico ⁵⁴⁸ .

Recomendaciones

B	En pacientes con trombofilia hereditaria y antecedentes de episodios trombóticos se recomienda el tratamiento a largo plazo con anticoagulantes.
B	En pacientes con ictus isquémico o ataque isquémico transitorio previos, sin otra causa alternativa al síndrome antifosfolipídico, se recomienda el tratamiento a largo plazo con anticoagulantes.

7.7. Hiperhomocisteinemia

Preguntas para responder:

- En pacientes con antecedentes de un episodio de ictus e hiperhomocisteinemia, ¿los complejos vitamínicos reducen el riesgo de nuevos episodios?

Diferentes estudios observacionales demuestran la asociación entre hiperhomocisteinemia y enfermedad vascular³³⁰⁻³³², incluido el ictus³³⁴, sobre todo la forma ligada a la alteración genética del enzima MTHFR.

Estudios observacionales
2++/2+

Dos RS localizadas evaluaron la eficacia de los suplementos de ácido fólico en pacientes con o sin enfermedad vascular previa según los niveles de homocisteína en plasma, que no en todos los pacientes fue elevada. Las revisiones mostraron resultados inconsistentes^{336,337}. La primera de ellas en población con antecedentes de enfermedad vascular (12 ECA, 16.958 pacientes) concluyó que el riesgo de enfermedad vascular, enfermedad coronaria, ictus o muerte en pacientes que recibieron suplementos de ácido fólico o placebo es similar (RR: 0,86; IC 95%: 0,71 a 1,04)³³⁶.

RS de ECA
1+

En otra RS (8 ECA, 16.841 pacientes) en la que se evaluaron los suplementos de ácido fólico, con o sin vitaminas del complejo B, en la prevención del ictus en pacientes con factores de riesgo o antecedentes vasculares, se observó una reducción del 18% del riesgo de ictus (RR: 0,82; IC 95%: 0,68 a 1,00) favorable a los suplementos frente a control. El efecto se obtuvo principalmente en aquellos ensayos con una duración superior a los 36 meses realizados en países que fortifican con ácido fólico los cereales y que incluyeron pacientes sin historia previa de ictus³³⁷. RS de ECA 1+

El estudio VISP (3.680 pacientes), el único en población con antecedentes de ictus no cardioembólico y niveles aumentados de homocisteína en plasma, evaluó el efecto del tratamiento con dosis altas o bajas de vitaminas (B6, B12 y folato)⁵⁵⁰. Aunque las cifras de homocisteína fueron inferiores al final del seguimiento en el grupo que recibió vitaminas a altas dosis, eso no se tradujo en una disminución de la incidencia de nuevos ictus ni de otros desenlaces vasculares o mortalidad. Asimismo, se objetivó un gradiente entre los desenlaces y los niveles basales de homocisteína y algunos autores sugieren un probable beneficio en pacientes con niveles más elevados y/o una disminución más marcada de los niveles de homocisteína⁵⁵¹. ECA 1++

El estudio VITATOPS, que tiene como objetivo evaluar el efecto de los suplementos de vitamina B6, B12 y folato en prevención secundaria de ictus, está actualmente en fase de reclutamiento⁵⁵². Este estudio contribuirá a un metanálisis colaborativo con 52.000 pacientes que ayudará a clarificar la efectividad de esta opción terapéutica⁵⁵³.

Resumen de la evidencia

2++	Los niveles elevados de homocisteína en plasma se asocian a un riesgo aumentado de enfermedad vascular e ictus. No se dispone de evidencia sobre si la reducción de los niveles de homocisteína disminuye el riesgo de recurrencia de ictus ^{330-332, 334} .
1++/1+	En pacientes con niveles elevados de homocisteína en plasma y antecedentes de ictus, la suplementación con vitaminas del complejo B y/o ácido fólico no ha mostrado que disminuya el riesgo de recurrencia de ictus u otros episodios vasculares ^{336, 337, 550} .

Recomendaciones

B	En pacientes con ictus previo e hiperhomocisteinemia se debe considerar la suplementación con ácido fólico y vitaminas del complejo B con el objetivo de reducir los niveles elevados de homocisteína en plasma.
---	--

7.8. Cardiopatías embolígenas

Preguntas para responder:

- En pacientes con fibrilación auricular y antecedentes de un episodio de ictus isquémico o ataque isquémico transitorio, ¿el tratamiento antitrombótico reduce el riesgo de nuevos episodios?
- En pacientes con una prótesis valvular cardiaca y tratamiento antitrombótico adecuado que presentan un ictus isquémico o ataque isquémico transitorio, ¿cuál es la estrategia terapéutica más adecuada?
- En pacientes con ciertas cardiopatías como la estenosis mitral, el prolapso de la válvula mitral o el foramen oval permeable y antecedentes de un episodio de ictus isquémico o ataque isquémico transitorio, ¿el tratamiento antitrombótico o la cirugía reducen el riesgo de nuevos episodios?

7.8.1. Fibrilación auricular

La fibrilación auricular no reumática es una alteración frecuente del ritmo cardiaco que se puede hallar en un 17% de los pacientes con un ictus previo⁵⁵⁴⁻⁵⁵⁸. La tasa de mortalidad anual en estos pacientes es del 5%⁵⁵⁹.

Antitrombóticos

Se localizaron dos RS que evaluaron la eficacia del tratamiento con anticoagulantes frente a placebo y antiagregantes para la prevención del ictus recurrente en pacientes con fibrilación auricular^{561, 562}.

En la primera RS se analizaron conjuntamente los resultados de dos ECA. El tratamiento con anticoagulantes redujo el riesgo de un nuevo ictus (74 eventos; OR: 0,36; IC 95%: 0,22 a 0,58) comparado con el placebo, aunque el número de eventos fue escaso. Los episodios vasculares en general se redujeron en un 45% en pacientes tratados con anticoagulantes. La revisión mostró un incremento significativo del riesgo de sangrados extracraneales graves para el tratamiento anticoagulante (INR de 2,5 a 4) frente a un grupo control (2,8% y 0,7% respectivamente) según los datos de un solo estudio⁵⁶¹. RS de ECA
1++

En la segunda RS, que incluyó también dos ECA, los anticoagulantes fueron superiores a los antiagregantes en la prevención de ictus recurrentes (OR: 0,49; IC 95%: 0,33 a 0,72) y en la prevención de nuevos episodios vasculares (OR: 0,67; IC 95%: 0,5 a 0,91). Los sangrados extracraneales graves fueron más frecuentes en pacientes con anticoagulantes, aunque la diferencia absoluta fue escasa⁵⁶². RS de ECA
1++

Los resultados fueron parecidos a los de otra RS (29 ECA, 28.044 pacientes) que incluyó estudios de prevención primaria y secundaria de episodios vasculares. Los anticoagulantes orales se mostraron superiores al placebo y a los antiagregantes para prevenir el ictus en pacientes con fibrilación auricular³⁷⁸. Además, un estudio multicéntrico reciente realizado en 973 pacientes sin antecedentes de ictus mostró que el beneficio del tratamiento anticoagulante es aplicable a personas de avanzada edad³⁸⁴.

RS de ECA
ECA
1++

La eficacia del tratamiento anticoagulante para prevenir episodios tromboembólicos en pacientes con fibrilación auricular se ha objetivado en diversos ECA de una forma consistente, incluso frente a tratamiento antiagregante. La intensidad óptima del tratamiento anticoagulante para la prevención secundaria del ictus se sitúa en valores de INR de 2 a 3^{563,564}. La eficacia se reduce para valores de INR inferiores a 2. Los tratamientos anticoagulantes tienen un margen terapéutico estrecho y presentan frecuentes interacciones con otros fármacos y con los alimentos, requiriendo frecuentes controles y ajustes de dosis. Todo eso puede contribuir a una infrautilización o a un uso de dosis infraterapéuticas que conducirían a una protección inadecuada de los pacientes de alto riesgo.

ECA
1++

No se han localizado estudios que evalúen las posibles estrategias terapéuticas en pacientes con fibrilación auricular que sufren un ictus, aun estando en tratamiento con una intensidad óptima de anticoagulación. Se desconoce, por tanto, el beneficio adicional de intensificar el tratamiento anticoagulante o de añadir a este tratamiento un antiagregante. No obstante, el ensayo NASPEAF evaluó la eficacia de la combinación de un tratamiento con anticoagulantes y triflusal (600 mg/d) en 1.209 pacientes con fibrilación auricular de alto riesgo (de origen valvular con o sin embolismo previo) o de riesgo intermedio. El tratamiento combinado redujo el riesgo de eventos vasculares (muerte vascular, AIT, ictus no fatal o embolismo sistémico) en un 67% en pacientes con un riesgo intermedio (HR: 0,33; IC 95%: 0,12 a 0,91) y en un 49% en pacientes de alto riesgo (HR: 0,51; IC 95%: 0,27 a 0,96), todo ello en comparación con el tratamiento anticoagulante solo. El tratamiento combinado redujo la intensidad de la anticoagulación. El número de sangrados graves fue parecido en pacientes de alto riesgo, aunque el número total de eventos fue escaso³⁸³.

ECA
1+

Percepciones de los pacientes

El conocimiento sobre los objetivos del tratamiento anticoagulante y sus riesgos es, en general, deficiente entre los pacientes que reciben este tratamiento (apartado 6.18.)³⁶⁷. En un porcentaje importante de pacientes los programas de autocontrol de la anticoagulación por parte del propio paciente consiguen una reducción de los episodios tromboembólicos y el riesgo de muerte³⁸⁹⁻³⁹².

Sistemas de estratificación de riesgo de sangrado

En pacientes que reciben tratamiento anticoagulante hay varios modelos para la estimación del riesgo de un sangrado grave³⁷¹⁻³⁷³, aunque todos ellos presentan limitaciones. Es crucial establecer el balance entre los beneficios del tratamiento anticoagulante para reducir el riesgo de sufrir un nuevo episodio de ictus isquémico o AIT y los riesgos de un episodio hemorrágico grave. Esta estimación debe llevarse a cabo en cada paciente usando alguno de los modelos actualmente existentes (apartado 6.14.1.)³⁷⁴.

Estudios observacionales
2++

Resumen de la evidencia

2++	La fibrilación auricular es un factor de riesgo de ictus, especialmente en pacientes de edad avanzada que han sufrido un ictus isquémico previo ³⁶⁴ .
1++	En pacientes con fibrilación auricular paroxística, persistente o permanente y antecedentes de ictus, el tratamiento con anticoagulantes (INR de 2 a 3) es más eficaz que los antiagregantes para la prevención de nuevos episodios ^{378, 562} .
1++	Los anticoagulantes presentan más efectos adversos de tipo hemorrágico que los antiagregantes y requieren un control estricto y periódico del tratamiento ^{378, 562} .
–	No existen estudios que evalúen las posibles estrategias terapéuticas en pacientes con fibrilación auricular que sufren un ictus aun estando en tratamiento con una intensidad óptima de anticoagulación.

Recomendaciones

✓	Todo paciente con fibrilación auricular debe ser valorado individualmente para establecer un adecuado balance beneficio-riesgo del tratamiento anticoagulante.
A	En pacientes con fibrilación auricular paroxística, persistente o permanente, que hayan sufrido un ictus previo y sin contraindicaciones formales al tratamiento se recomienda tratar de forma indefinida con anticoagulantes orales con un objetivo de INR de 2 a 3.
✓	En los casos en que el tratamiento anticoagulante esté contraindicado, el tratamiento con aspirina (300 mg/d) es una alternativa correcta.
✓	En pacientes con fibrilación auricular paroxística, persistente o permanente, que reciben tratamiento anticoagulante a dosis correctas y que presentan un ictus o ataque isquémico transitorio recurrente hay que considerar la intensificación de la anticoagulación o el tratamiento antiagregante añadido (aspirina o triflusal).

7.8.2. Prótesis valvulares

Existen varios tipos de válvulas cardíacas protésicas de tipo mecánico. Todas ellas requieren tratamiento anticoagulante indefinido. En el apartado 6.14.4. de la presente guía se detallan las recomendaciones para la intensidad del tratamiento anticoagulante dependiendo del tipo de válvula mecánica y los factores de riesgo derivados del paciente, siguiendo las recomendaciones del grupo de trabajo para el manejo de las enfermedades valvulares de la Sociedad Europea de Cardiología⁵⁶⁵.

Incluso con tratamiento anticoagulante, el riesgo de presentar un episodio tromboembólico en estos pacientes se sitúa alrededor de un 1% a un 2% anual^{425, 566}. La mayor parte de la evidencia es indirecta, a partir de ensayos que han evaluado la combinación de un antiagregante y un tratamiento anticoagulante, mostrando una menor incidencia de episodios trombóticos a expensas de un mayor riesgo de sangrado.

Una RS (11 ECA, 2.428 pacientes) mostró que añadir un tratamiento antiagregante al tratamiento anticoagulante reduce el riesgo de episodios tromboembólicos en un 61% (156 eventos; OR: 0,39; IC 95%: 0,28 a 0,56) y la mortalidad total en un 45% (173 eventos; OR: 0,55; IC 95%: 0,40 a 0,77) en comparación con el tratamiento anticoagulante solo. Tanto la aspirina a dosis bajas (100 mg) como el dipiridamol muestran resultados similares. El riesgo de episodios hemorrágicos mayores aumentó de forma significativa en un 66% (151 eventos; OR: 1,66; IC 95%: 1,18 a 2,34)⁴²⁶. RS de ECA
1++

Resumen de la evidencia

1++	En pacientes portadores de una prótesis valvular cardíaca de tipo mecánico que sufren un ictus isquémico a pesar del tratamiento anticoagulante con un objetivo de INR dentro del intervalo recomendado para cada tipo de válvula, el tratamiento combinado con aspirina a bajas dosis (100 mg) o dipiridamol reduce la mortalidad global y el riesgo de episodios trombóticos, aunque también aumenta el riesgo de episodios hemorrágicos ⁴²⁶ .
-----	---

Recomendaciones

A	En pacientes con una o más válvulas cardíacas protésicas de tipo mecánico que sufren un ictus isquémico a pesar de recibir un tratamiento anticoagulante correcto, se recomienda añadir aspirina a dosis bajas (100 mg) o dipiridamol.
✓	En pacientes con contraindicación a la aspirina, la administración conjunta de clopidogrel o triflusal y un anticoagulante es una estrategia correcta.

7.8.3. Otras cardiopatías

No es el objetivo de la presente guía detallar el manejo terapéutico de condiciones muy específicas como ciertas cardiopatías que se encuentran a menudo entre las causas de ictus.

Estenosis mitral

La EM debida principalmente a fiebre reumática es una causa frecuente de embolismo sistémico recurrente. El mayor riesgo corresponde a aquellos pacientes que han desarrollado una fibrilación auricular^{430, 431}.

Estudios observacionales
2+

No existen ECA que evalúen la eficacia del tratamiento con anticoagulantes para reducir el riesgo de recurrencia de episodios embólicos en pacientes con EM. Varios estudios observacionales han mostrado una reducción de la incidencia de episodios embólicos en pacientes que siguieron un tratamiento con anticoagulantes, aunque se combinaron pacientes con y sin episodios embólicos previos y en muchos casos tenían además una fibrilación auricular^{432, 433, 567, 568}.

Estudios observacionales
2+

Como en todas las situaciones en las que se valora el tratamiento antitrombótico, el beneficio debe ponderarse frente al riesgo de presentar un episodio hemorrágico. Considerando la frecuencia y las secuelas permanentes de los fenómenos tromboembólicos, los beneficios del tratamiento antitrombótico son superiores a las complicaciones derivadas de los episodios hemorrágicos, de modo que en la práctica habitual la mayoría de los pacientes se decantarían por el tratamiento anticoagulante⁵⁶⁹.

Opiniones de expertos
4

Los pacientes con EM que han desarrollado una fibrilación auricular deben considerarse de alto riesgo de fenómenos embólicos recurrentes. Datos de grandes estudios de cohortes han mostrado el beneficio del tratamiento anticoagulante en pacientes con fibrilación auricular y episodios trombóticos previos, aunque se excluyeron específicamente los pacientes con fibrilación auricular de origen valvular⁵⁷⁰.

Estudios de cohortes
2++

Prolapso de la válvula mitral

El PVM es una cardiopatía común, de pronóstico generalmente benigno, aunque sigue siendo debatido que pueda causar fenómenos tromboembólicos recurrentes^{440, 442}. La presencia de regurgitación mitral (moderada o severa), el aumento de grosor de la válvula mitral (>5 mm) o el tamaño de la aurícula izquierda (>50 mm) medidos por ecocardiografía se asocian a un riesgo más elevado de mortalidad vascular y complicaciones relacionadas con el PVM^{444, 445}. Aquellos pacientes con la presencia de un trombo en aurícula izquierda o fibrilación auricular presentan también un mayor riesgo de fenómenos embólicos recurrentes.

Estudios observacionales
2+

No existen estudios aleatorizados que comparen la eficacia de diferentes tratamientos antitrombóticos en pacientes con ictus isquémico o AIT que presentan este tipo de valvulopatía. Los beneficios del tratamiento antitrombótico deben extrapolarse de los estudios en prevención secundaria que sirven de base para la formulación de las recomendaciones.

Foramen oval permeable

La persistencia de un foramen oval permeable es frecuente en la población general. En estudios ecocardiográficos se ha objetivado en un 25,6% de la población estudiada. El defecto aneurismático del septo es menos frecuente y puede afectar hasta al 2% de la población general⁵⁷¹. El hecho de que la presencia de un foramen oval permeable puede ser una causa de ictus es una cuestión muy debatida: cada vez es más evidente su importancia, sobre todo en pacientes jóvenes. Una RS de estudios de casos y controles mostró que los pacientes que habían sufrido un ictus presentaban más hallazgos de foramen oval permeable y aneurisma del septo (OR: 3,1; IC 95%: 2,3 a 4,2 y OR: 6,1; IC 95%: 2,5 a 15,2 respectivamente)⁵⁷². Posteriormente, un estudio de casos y controles ha señalado la presencia de aneurisma del septo auricular como factor de riesgo independiente de ictus⁵⁷³.

RS de estudios de casos y controles

2++/

Estudios de casos y controles

2+

Una RS que incluyó tres estudios de cohortes (uno de ellos anidado en el estudio aleatorizado WARSS) no encontró un aumento de incidencia de ictus recurrentes o muerte (OR: 0,95; IC 95%: 0,62 a 1,44) en pacientes con foramen oval permeable y antecedentes de ictus o AIT⁵⁷⁴. En todos los estudios, los participantes recibían tratamiento antitrombótico con antiagregantes o anticoagulantes. No hay suficientes datos para estimar el riesgo para los aneurismas del septo dado que se mezclaron pacientes que presentaban un foramen oval permeable con o sin aneurisma del septo.

RS de estudios de cohortes

2++/2+

Por lo que se refiere a la recurrencia de ictus, los resultados de los diferentes estudios son discordantes. Un único estudio de cohortes para 581 participantes mostró un aumento del riesgo de ictus recurrente en pacientes con foramen permeable (3,8% anual) frente a los pacientes sin este defecto (1,1% anual)⁵⁷⁵. En un estudio de cohortes anterior con 160 participantes, los pacientes con o sin foramen permeable mostraron un riesgo de recurrencia de ictus o AIT similar y sólo aquellos pacientes con un grado más grande de comunicación interauricular presentaron más recurrencias de ictus⁵⁷⁶.

Estudios de cohortes

2++/2+

No se observaron diferencias para la recurrencia de ictus o muerte entre un tratamiento antiagregante y un tratamiento anticoagulante en un subgrupo de pacientes del ensayo WARSS⁵⁴⁹ que participaron en una cohorte prospectiva⁵⁷⁷, aunque los pacientes tratados con anticoagulantes presentaron más complicaciones hemorrágicas leves.

Estudios de cohortes

1-

Una opción terapéutica consiste en el cierre percutáneo del defecto interauricular. No existen ECA que comparen el tratamiento médico con el quirúrgico. Una RS (16 series de casos) que incluyó a 895 pacientes con tratamiento médico (antitrombótico) y 1.355 pacientes con tratamiento quirúrgico mostró que la opción quirúrgica puede disminuir el riesgo de episodios recurrentes. La incidencia de ictus o AIT recurrentes a un año para el tratamiento antitrombótico varió entre el 3,8% y el 12%, mientras que para la intervención quirúrgica varió entre el 0% y el 4,9% aunque asociada a una mayor incidencia de complicaciones⁵⁷⁸.

RS de series de casos

3

Resumen de la evidencia

3	La estenosis mitral de origen reumático es una causa frecuente de ictus isquémico recurrente ⁴³⁰⁻⁴³⁸ .
2+/4	En pacientes con una estenosis mitral que ya han sufrido un ictus, los beneficios del tratamiento anticoagulante son superiores a los riesgos derivados de sufrir un episodio hemorrágico ^{432, 433, 567, 568, 570} .
2+	El prolapso de válvula mitral puede ser causa de ictus isquémico o ataque isquémico transitorio recurrente. Ciertas condiciones como la presencia de regurgitación mitral, el aumento de grosor de la válvula mitral, el aumento de tamaño o la presencia de un trombo en la aurícula izquierda o la fibrilación auricular constituyen un grupo de especial riesgo ^{440, 442, 444, 445} .
2++	La persistencia del foramen oval y la presencia de un aneurisma del septo auricular se han asociado a un aumento de incidencia de ictus, aunque hay dudas sobre el riesgo de recurrencias ⁵⁷¹⁻⁵⁷⁴ .
1-	En pacientes con persistencia del foramen oval, los beneficios del tratamiento anticoagulante o el antiagregante son similares ⁵⁷⁷ .
3	Una opción terapéutica es el cierre percutáneo del defecto interauricular ⁵⁷⁸ .

Recomendaciones

B	En pacientes con ictus isquémico o ataque isquémico transitorio previos que presentan una estenosis mitral se recomienda el tratamiento anticoagulante con un objetivo de INR de 2 a 3, independientemente de si presentan fibrilación auricular.
B	En pacientes con ictus isquémico o ataque isquémico transitorio previos que presentan un prolapso de la válvula mitral se recomienda el tratamiento con antiagregantes (de 100 a 300 mg/d de aspirina).
C	En pacientes con ictus isquémico o ataque isquémico transitorio previos que presentan como única causa un prolapso de la válvula mitral, se debe plantear el tratamiento anticoagulante con un objetivo de INR de 2 a 3 solamente en los casos con un alto riesgo de presentar fenómenos cardioembólicos.
B	En pacientes con ictus isquémico o ataque isquémico transitorio previos que presentan un foramen oval permeable se recomienda el tratamiento con antiagregantes (de 100 a 300 mg/d de aspirina).

C	En pacientes con un foramen oval permeable e ictus isquémico o ataque isquémico transitorio previos se debe plantear el tratamiento con anticoagulantes si presentan un riesgo aumentado de episodios cardioembólicos (aneurisma del septo asociado o comunicación interauricular de gran tamaño).
✓	La intervención quirúrgica con cierre percutáneo del foramen oval permeable sólo debe plantearse en el contexto de un ensayo clínico y en los casos de ictus de repetición.

7.9. Estenosis sintomática de la arteria carótida

Preguntas para responder:

- En pacientes con estenosis de la arteria carótida y antecedentes de un episodio de ictus isquémico o ataque isquémico transitorio, ¿la endarterectomía carotídea frente a las técnicas endovasculares reduce el riesgo de nuevos episodios?
- ¿Qué grado de estenosis carotídea se beneficia más con la práctica de estas intervenciones?
- ¿El tratamiento antitrombótico (antiagregante/anticoagulante) tras la intervención ofrece beneficios adicionales?

7.9.1. Endarterectomía carotídea

La principal patología de los troncos supraórticos es la estenosis u oclusión carotídea aterosclerótica al nivel de la bifurcación de la arteria carótida. Esta arteriopatía puede evolucionar sin causar síntomas, pero puede ser la causa de aproximadamente el 30% de los ictus isquémicos⁴⁴⁸. Hay algunas características anatómicas específicas de la lesión carotídea que desempeñan un papel fundamental en la rotura de la placa y en su embolización a distancia como son la ulceración de la placa ateromatosa o que ésta se acompañe de un trombo⁵⁷⁹.

Los beneficios de la EAC en pacientes con un ictus isquémico o AIT previos y diferentes grados de estenosis de la arteria carótida se han evaluado en tres grandes ensayos clínicos: el NASCET⁵⁸⁰, el ECST⁵⁸¹ y el Veterans Affairs Cooperative Study Program (VACSP)⁵⁸².

Los ensayos NASCET y ECST valoraron el grado de estenosis de la arteria carótida con técnicas de imagen y se obtuvieron cálculos diferenciales respecto al porcentaje de oclusión. En la Tabla 16 se muestran las equivalencias entre las dos propuestas.

Tabla 16. Equivalencia de las propuestas ECST y NASCET para la valoración del grado de estenosis de arteria carótida⁵⁸³

ECST	30%	50%	58%	70%	82%	99%	100%
NASCET	-17%	17%	30%	50%	70%	99%	100%

Adaptado de: Cina CS, Clase CM, Haynes RB. *Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. Cochrane Database of Systematic Reviews*. 1999, Issue 3. Art. No.: CD001081.

Hay que destacar que la realización de estos ensayos y los potenciales beneficios documentados para la EAC fueron previos a la aparición y el uso generalizado de tratamientos que han demostrado reducir el riesgo de ictus en pacientes con enfermedad vascular previa, como la combinación de aspirina y dipiridamol, las estatinas y la generalización de las recomendaciones sobre el control estricto de las cifras de presión arterial. Actualmente hay incertidumbre sobre el beneficio absoluto real de la EAC en pacientes con un tratamiento médico más intensivo para la enfermedad vascular.

Una RS analizó conjuntamente los resultados de los estudios NASCET y ECST (5.950 pacientes), aunque no incluyó los resultados del estudio VASCP, que terminó prematuramente tras conocer los resultados del estudio NASCET⁵⁸³. El beneficio de la EAC se relacionó con el grado de estenosis de modo que los pacientes con una estenosis moderada o severa (NASCET >50%; ECST >70%) mostraron, globalmente, un beneficio con la intervención. El beneficio neto fue discreto para los pacientes con una estenosis moderada (NASCET 50 a 69%; ECST 70 a 82%), mientras que, para estenosis inferiores a estos valores, la EAC resultó ser perjudicial. En la Tabla 17 se presentan de manera resumida los principales resultados de la revisión.

Tabla 17. Principales resultados de la RS según grado de estenosis⁵⁸³

% de estenosis		Ictus discapacitante o muerte		Ictus discapacitante o muerte (30 días)	
ECST	NASCET	RRR (IC 95%)*	RAR (IC 95%)**	RR (IC 95%)***	RAR (IC 95%)
82-99	70-99	48% (27 a 63)	6,7% (3,2 a 10)	3,52 (1,11 a 11,13)	2% (1 a 3)
70-81	50-69	27% (5 a 44)	4,7% (0,8 a 8,7)		
<70	<50	20% (0 a 44)	2,2% (0 a 4,4)	2,16 (1,36 a 3,44)	1% (1 a 2)

*RRR (IC 95%): Reducción relativa del riesgo y su intervalo de confianza del 95%.

**RAR (IC 95%): Reducción absoluta del riesgo y su intervalo de confianza del 95%.

***RR (IC 95%): Riesgo relativo y su intervalo de confianza del 95%.

Adaptado de: Cina CS, Clase CM, Haynes RB. *Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. Cochrane Database of Systematic Reviews*. 1999, Issue 3. Art. No.: CD001081.

Un análisis de subgrupos de esta revisión mostró que los mayores beneficios de la cirugía se logran si se realiza después de las 2 semanas de un ictus isquémico o AIT no discapacitante y antes de los 3 meses, y disminuye el beneficio transcurridos los 6 meses del episodio agudo⁵⁸³. Resultados de estudios posteriores a esta RS indican que en estos pacientes no hay datos que apoyen diferir la intervención^{584, 585}.

Resumen de la evidencia

1++	En pacientes con antecedentes de ictus isquémico o ataque isquémico transitorio y con un grado moderado-severo de estenosis de la arteria carótida (>50% de valores NASCET), la endarterectomía carotídea se ha mostrado beneficiosa, sobre todo si se practica precozmente ⁵⁸³ .
1++	El tratamiento con antiagregantes tras una endarterectomía carotídea muestra una reducción del riesgo de ictus ⁴⁵⁶ .
1+	En la mayoría de los pacientes, la endarterectomía carotídea ha mostrado resultados superiores a las intervenciones endovasculares ⁴⁵⁹⁻⁴⁶¹ .

Recomendaciones

A	Se recomienda la endarterectomía carotídea en pacientes con ictus isquémico de menos de 6 meses de evolución y estenosis importante de la arteria carótida (70% a 99%, valores NASCET) siempre y cuando el equipo quirúrgico acredite una morbilidad perioperatoria inferior al 6%.
B	En pacientes con ictus isquémico de menos de 6 meses de evolución y estenosis moderada de la arteria carótida (50% a 69%, valores NASCET), se debe considerar la endarterectomía carotídea dependiendo de factores como el sexo, la edad y la presencia de otras comorbilidades.
A	En pacientes con estenosis ligera de la arteria carótida (inferior al 50%, valores NASCET) no se recomienda la práctica de una endarterectomía carotídea.
B	En pacientes con ictus isquémico o ataque isquémico transitorio no incapacitante e indicación quirúrgica se recomienda realizar la intervención en las 2 primeras semanas tras el episodio.
A	En pacientes que no son tributarios de intervención se recomienda el tratamiento con antiagregantes tras la endarterectomía carotídea, además de la intervención intensiva sobre los otros factores de riesgo vascular.
B	No se recomienda de forma rutinaria la práctica de técnicas endovasculares con implantación de <i>stent</i> . Las indicaciones deben individualizarse en pacientes con alto riesgo quirúrgico si existen dificultades técnicas para la práctica de una endarterectomía carotídea o en el contexto de un ensayo clínico.

Nota:

La información sobre la seguridad de la EAC, tratamiento antiagregante tras la intervención y tratamiento endovascular no difieren de lo expuesto en el apartado de estenosis asintomáticas de la arteria carótida. Para la síntesis de la evidencia y la elaboración de las recomendaciones expuestas a continuación hay que considerar la evidencia expuesta en dicho apartado.

7.10. Tratamiento antitrombótico en la prevención secundaria del ictus

Preguntas para responder:

- En pacientes con antecedentes de un episodio de ictus isquémico o ataque isquémico transitorio de origen no cardioembólico, ¿el tratamiento antiagregante reduce el riesgo de nuevos episodios?
- ¿Las combinaciones de dos tratamientos antiagregantes ofrecen un beneficio adicional respecto al tratamiento con un solo antiagregante?
- ¿El tratamiento con anticoagulantes se ha mostrado superior al tratamiento con antiagregantes?

7.10.1. Tratamiento antiagregante

Los antiagregantes han demostrado reducir el riesgo de episodios vasculares como el infarto de miocardio, el ictus o la muerte vascular en pacientes con un alto riesgo vascular en una RS (287 ECA). En concreto, en pacientes con antecedentes de ictus isquémico o AIT, los antiagregantes mostraron una reducción del 25% para nuevos episodios de ictus y un aumento del 20% de los ictus hemorrágicos. Las diferencias absolutas favorecieron el tratamiento antiagregante, con una disminución de cualquier ictus posterior del 2,7%. La reducción absoluta de los episodios vasculares fue del 3,6% (Tabla 18). El mayor volumen de evidencia fue para el uso de aspirina. Las dosis de aspirina de 75 mg a 150 mg al día se mostraron tan eficaces como dosis más altas y presentaron un menor número de efectos adversos, aunque el riesgo de un sangrado grave fue similar. La revisión concluye que no hay suficiente evidencia para considerar cualquier otro tratamiento antiagregante como superior a la aspirina, aunque la mayoría de los estudios fueron de pequeño tamaño⁴⁰³.

Tabla 18. Estimadores de efecto relativo y absoluto para los antiagregantes frente a control en prevención de episodios vasculares en pacientes con alto riesgo vascular⁴⁰³

	Efecto relativo (número de eventos)	Efecto absoluto
Episodios vasculares global	-22 % (17.207 eventos)	-2,5%
Episodios vasculares en pacientes con ictus/AIT previos	-22% (4.509 eventos)	-3,6%
Ictus isquémicos en pacientes con ictus/AIT previos	-25% (1.780 eventos)	-2,4%
Ictus hemorrágicos en pacientes con ictus/AIT previos	+20% (115 eventos)	+0,08%
Cualquier ictus en pacientes con ictus/AIT previos	-23% (2.807 eventos)	-2,7%

Adaptado de: Antithrombotic Trialists' Collaboration. *Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients*. BMJ: 2002;324:71-86.

La comparación directa entre el clopidogrel y la aspirina se llevó a cabo en el ensayo CAPRIE, que incluyó a más de 19.000 pacientes. En este ECA el clopidogrel (75 mg/d) redujo el riesgo para una variable combinada de ictus isquémico, infarto de miocardio y muerte vascular frente a la aspirina (325 mg/d) en una población con enfermedad vascular previa. La diferencia absoluta del riesgo fue del 0,51% anual. No hubo diferencias entre los dos tratamientos en el subgrupo de pacientes con antecedentes de ictus y las diferencias se debieron principalmente a los pacientes con arteriopatía periférica. La incidencia de efectos adversos fue parecida, mientras que la tolerancia gastrointestinal podría ser mejor para el clopidogrel⁵⁸⁶.

ECA
1++

La ticlopidina es un principio activo estructuralmente similar al clopidogrel que tampoco ha mostrado ser superior a la aspirina y que además presenta efectos adversos frecuentes como diarrea (12%), erupción cutánea o, con menos frecuencia, neutropenia (2%, neutropenia grave <1%)^{403, 587, 588}.

ECA
1+

Dos ECA evaluaron específicamente la eficacia del triflusal en prevención secundaria de ictus^{589, 590}. El ensayo TACIP, que incluyó a 2.113 pacientes con ictus isquémico o AIT previo, no mostró diferencias para una variable combinada de episodios vasculares (entre ellos el ictus) entre triflusal (600 mg/d) y aspirina (325 mg/d). Los resultados para los ictus no fatales también fueron parecidos. La incidencia global de episodios hemorrágicos fue significativamente superior para la aspirina (25,2% frente a 16,7%)⁵⁸⁹. Por otra parte, los resultados de un ensayo previo (TAPIRSS) fueron similares⁵⁹⁰. Una RS reciente (4 ECA, 2.994 pacientes) no mostró diferencias entre el tratamiento con triflusal y aspirina (>300 mg/d) para la prevención secundaria de episodios vasculares, incluidos el ictus y el AIT (596 eventos). En pacientes con ictus isquémico o AIT previos, el triflusal se mostró superior a la aspirina para la recurrencia de episodios fatales (253 eventos). El riesgo de episodios hemorrágicos, incluidos los graves, fue inferior para el triflusal, con una reducción absoluta del 1,7%⁵⁹¹.

ECA
1++
RS de ECA
1+

El beneficio de la introducción de un tratamiento con aspirina (de 160 a 300 mg/d) se produce inmediatamente (las primeras 48 horas) tras la sospecha clínica de ictus isquémico, según el análisis conjunto de dos grandes ECA en los que participaron 40.000 pacientes. La reducción de los ictus recurrentes fue del 30% en términos relativos. El 1,5% de los pacientes tratados con aspirina y el 2,3% del grupo control tuvo un ictus isquémico recurrente (777 eventos), lo que corresponde a una reducción absoluta del 0,7%. Por el contrario, el riesgo de sufrir ictus hemorrágicos o transformación hemorrágica del ictus fue del 1% y del 0,8% para la aspirina y el grupo control respectivamente. Con todo ello, la aspirina redujo el riesgo de sufrir algún tipo de ictus o muerte en el hospital en 9 de cada 1.000 pacientes. Hay que destacar que en la mayoría de los pacientes se descartó un ictus hemorrágico por neuroimagen antes de seguir con el tratamiento. Los beneficios se observaron ya en las primeras 4 semanas, que fue la duración máxima de los estudios incluidos⁵⁹².

ECA
1+

Combinaciones

La estrategia de añadir al tratamiento con aspirina un antiagregante que actúe sobre la agregación plaquetar por una vía distinta podría conferir un beneficio adicional. Dos RS han evaluado la combinación de aspirina a diferentes dosis y dipiridamol en pacientes con antecedentes vasculares. La RS (6 ECA y 7.648 pacientes) más reciente incluyó sólo estudios de prevención secundaria. Las dosis de aspirina (30-1.300 mg/d) y de dipiridamol (150-400 mg/d) fueron variables, así como la presentación farmacéutica, de liberación inmediata o sostenida. La combinación de aspirina y dipiridamol, en comparación con aspirina, reduce el riesgo de un nuevo ictus no fatal en un 23% (675 eventos; RR: 0,77; IC 95%: 0,67 a 0,89). Sólo los estudios que usaron el dipiridamol de liberación sostenida (2 ECA) se asociaron a un beneficio significativo para la prevención de nuevos ictus (549 eventos) o de otros episodios vasculares (934 eventos)⁵⁹³.

RS de ECA
1++

Otra RS, sin los resultados del estudio ESPRIT, mostró que la combinación de dipiridamol y aspirina reduce de forma significativa un 10% los episodios vasculares en una variable combinada⁵⁹⁴.

RS de ECA
1++

El estudio ESPRIT mostró que el tratamiento con dipiridamol de liberación sostenida (400 mg/d) y aspirina, comparado con aspirina sola, reduce un 20% una variable compuesta de muerte de causa vascular, ictus o infarto de miocardio no fatal y episodio hemorrágico mayor (389 eventos; HR: 0,80; IC 95%: 0,66 a 0,98), así como la compuesta de mortalidad de causa vascular e ictus no fatal (303 eventos; HR: 0,78; IC 95%: 0,62 a 0,97) en pacientes con un ictus isquémico o AIT de presunto origen arterial. La cefalea fue una causa frecuente (26%) de abandono del tratamiento con dipiridamol⁵⁹⁵. Adicionalmente, el ensayo ESPRIT comparó la eficacia del tratamiento anticoagulante (INR de 2 a 3) frente a la aspirina (30-325 mg/d) en 1.068 pacientes con antecedentes de ictus isquémico o AIT. El ensayo terminó prematuramente tras conocer los resultados de eficacia de la combinación de dipiridamol y aspirina. El tratamiento anticoagulante no fue superior a la aspirina para reducir el riesgo de episodios vasculares ni para la prevención secundaria de nuevos episodios de ictus isquémicos y se asoció a un mayor riesgo de hemorragias graves⁵⁹⁶.

ECA
1+

La combinación de aspirina y clopidogrel se evaluó en dos grandes estudios (CHARISMA y MATCH) en pacientes de alto riesgo vascular o con enfermedad vascular establecida^{597,598}. El tratamiento combinado no fue más eficaz que la aspirina o el clopidogrel en monoterapia y se asoció a un incremento del riesgo de sangrados graves. Sólo una cuarta parte de los pacientes tuvo antecedentes de ictus. Un análisis posterior del estudio CHARISMA mostró una reducción de la variable combinada de muerte vascular, infarto de miocardio e ictus en pacientes con enfermedad vascular establecida (763 eventos; HR: 0,83; IC 95%: 0,72 a 0,96)⁵⁹⁹.

ECA
1++

La eficacia y seguridad del tratamiento a largo plazo del clopidogrel comparada con la combinación de aspirina y dipiridamol se está evaluando en el ensayo PROFESS (Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes Trial)⁶⁰⁰.

Riesgo de sangrado

Un estudio de casos y controles analizó el riesgo de sangrados digestivos para diferentes antiagregantes. La aspirina y la ticlopidina aumentaron el riesgo de sangrado (OR: 4,0; IC 95%: 3,2 a 4,9 y OR: 3,1; IC 95%: 1,8 a 5,1 respectivamente), mientras que el clopidogrel, el dipiridamol o el triflusal no mostraron esta asociación⁴⁶⁸.

Estudios de casos y controles
2++

7.10.2. Tratamiento anticoagulante

Una RS (5 ECA, 4.076 pacientes) que comparó la eficacia del tratamiento anticoagulante, a diferentes intensidades, con la antiagregación en pacientes con antecedentes de un ictus no cardioembólico, no mostró diferencias en el riesgo de presentar un nuevo episodio. Los anticoagulantes (INR hasta 2,6) no mostraron diferencias con el tratamiento antiagregante para las muertes de origen vascular ni para la mortalidad global. No obstante, el tratamiento anticoagulante intenso (INR 3 a 4,5) se asoció a un aumento significativo de la mortalidad total y los episodios hemorrágicos graves (RR: 9,0; IC 95%: 3,9 a 2,1)⁶⁰¹.

RS de ECA
1++

Resumen de la evidencia

1++	En pacientes de alto riesgo vascular, los antiagregantes (aspirina, clopidogrel y triflusal) reducen el riesgo de episodios vasculares como el ictus, el infarto de miocardio y la muerte vascular ⁴⁰³ .
1+	La combinación de aspirina y dipiridamol de liberación sostenida confiere una eficacia adicional frente a la aspirina en monoterapia para la prevención de ictus recurrente u otros episodios vasculares ⁵⁹³ .
1++	La combinación de aspirina y clopidogrel no se muestra más eficaz que el tratamiento en monoterapia para la prevención de ictus recurrente y además se asocia a un aumento de sangrados graves ⁵⁸⁶ .
1++	El tratamiento antiagregante con triflusal ha mostrado una eficacia similar a la aspirina en la prevención secundaria de episodios vasculares, con un menor número de efectos adversos hemorrágicos ^{589, 590} .
1+	El tratamiento con aspirina en las primeras 48 horas tras la sospecha de ictus isquémico se ha mostrado beneficioso ⁵⁹² .
1++	El tratamiento anticoagulante no ha mostrado una eficacia superior a los antiagregantes para reducir la recurrencia de ictus no cardioembólico y además se asocia a un riesgo superior de episodios hemorrágicos ⁶⁰¹ .

Recomendaciones

A	En pacientes con un ictus isquémico o ataque isquémico transitorio de etiología no cardioembólica se recomienda la antiagregación plaquetaria con aspirina (de 100 a 300 mg/d), la combinación de aspirina y dipyridamol de liberación sostenida (50 y 400 mg/d), el triflusal (600 mg/d) o el clopidogrel (75 mg/d).
A	No se recomienda utilizar la combinación de aspirina y clopidogrel a largo plazo debido al incremento del riesgo de complicaciones hemorrágicas.
A	En pacientes con un ictus isquémico o ataque isquémico transitorio no se recomienda utilizar el tratamiento con anticoagulantes de forma sistemática para la prevención de ictus recurrentes.
A	Se recomienda iniciar el tratamiento con aspirina durante las primeras 48 horas de la sospecha clínica de ictus isquémico y tras descartar un ictus de tipo hemorrágico.
✓	En el caso de presentar ictus recurrentes a pesar de un tratamiento antiagregante correcto se deben revisar concienzudamente las causas subyacentes y priorizar el control de los factores de riesgo.

7.11. Trombosis de venas cerebrales

Preguntas para responder:

- En pacientes con trombosis de venas cerebrales, ¿el tratamiento anticoagulante reduce el riesgo de nuevos episodios?
- ¿Cuál es la duración óptima del tratamiento anticoagulante?

La trombosis de venas cerebrales es una causa poco frecuente de ictus. La incidencia en adultos es poco conocida, dado que no hay estudios epidemiológicos de base poblacional que respondan a esta pregunta. La presentación más frecuente es en adultos jóvenes, mayoritariamente en mujeres en una razón de 3 hombres por cada 10 mujeres afectadas⁶⁰². En niños, se estima una incidencia de entre 6 y 7 casos por millón, la mitad de ellos neonatos⁶⁰³. El diagnóstico a menudo se ve dificultado o se hace tardíamente a causa del amplio espectro de signos y síntomas clínicos que pueden incluir cefalea, déficits neurológicos focales, convulsiones, alteraciones en el nivel de conciencia, hipertensión intracraneal o papiledema, entre otros. Aunque el diagnóstico principal es la neuroimagen, a menudo muestra lesiones no específicas⁶⁰⁴.

Estudios
observacio-
nales
2+

Hay una serie de factores que se han asociado a una mayor incidencia de trombosis de venas cerebrales, como ciertas trombofilias congénitas o adquiridas (mutaciones congénitas del factor de la coagulación V de Leiden), el embarazo y puerperio, la toma de anticonceptivos orales y ciertas infecciones en zonas cercanas a los senos cerebrales, aunque en la mayoría de los casos es de etiología multifactorial y es posible identificar más de un factor³⁰⁶.

Estudios
observacio-
nales
2++

El objetivo del tratamiento inicial con anticoagulantes es recanalizar el seno o la vena trombosada además de evitar la recurrencia o futuros episodios de trombosis en otros territorios. El tratamiento con anticoagulantes además es controvertido debido a que la trombosis de venas cerebrales puede evolucionar hacia un ictus hemorrágico de forma espontánea⁶⁰⁵. Se han localizado tres ECA que han evaluado el tratamiento con heparina no fraccionada o de bajo peso molecular tras el diagnóstico de trombosis de venas y senos cerebrales⁶⁰⁶⁻⁶⁰⁸. Una RS mostró los resultados conjuntos de dos de ellos para un total de 79 pacientes⁶⁰⁹. No hubo diferencias entre el tratamiento con heparina y placebo para el desenlace de muerte o dependencia a los 3 meses, aunque el número de eventos fue muy escaso. Se registraron siete muertes en el grupo que recibió placebo y dos en el grupo de tratamiento activo. Ninguno de los dos estudios evaluó adecuadamente los nuevos casos de tromboembolismo. No obstante, se registraron dos probables casos, ambos en el grupo control.

ECA
1++/1+

No se han localizado estudios aleatorizados que evalúen la eficacia del tratamiento con anticoagulantes orales, mientras que dos RS de estudios observacionales no mostraron una evidencia concluyente para el uso de la trombólisis^{610, 611}.

RS de
estudios
observacio-
nales
2+

El estudio ISCVT, de tipo observacional, mostró los resultados en 624 pacientes con trombosis de venas y senos cerebrales con un seguimiento de 16 meses. Un 2,2% de los pacientes tuvo un nuevo episodio de trombosis de venas cerebrales, mientras que un 4,3% de los pacientes sufrió otro tipo de episodio tromboembólico. Más de la mitad de los pacientes con nuevos episodios no seguía un tratamiento con anticoagulantes. La duración media del tratamiento anticoagulante fue de 7,7 meses. Este mismo estudio sugirió como factores de mal pronóstico en el momento del diagnóstico el estado alterado del nivel de conciencia (cierto grado de coma) y la presencia de trombosis en otros territorios venosos profundos⁶⁰⁵.

Estudios de
cohortes
2+

La duración óptima del tratamiento con anticoagulantes es desconocida. En pacientes mayores de 65 años, la probabilidad de episodios trombóticos es superior, lo cual empeora el pronóstico⁶¹².

Otras guías han abordado con detalle el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con trombosis de venas y senos cerebrales⁶¹³.

Resumen de la evidencia

2+	La trombosis de venas cerebrales puede ser causa, poco frecuente, de ictus isquémicos e ictus hemorrágicos recurrentes ⁶⁰²⁻⁶⁰⁴ .
1++/1+	El tratamiento anticoagulante, inicialmente con heparina y posteriormente con anticoagulantes orales, parece ser beneficioso, aunque la evidencia es muy limitada ⁶⁰⁶⁻⁶⁰⁸ .

Recomendaciones

D	En pacientes que han sufrido una trombosis de venas cerebrales se recomienda el tratamiento inicial con heparina y posteriormente con anticoagulantes orales durante un período de 3 a 6 meses.
D	En pacientes afectados de trombofilias congénitas o adquiridas y en pacientes mayores de 65 años o con otros factores que favorezcan los fenómenos tromboticos se sugiere el tratamiento con anticoagulantes orales hasta 12 meses.

7.12. Tratamiento antitrombótico tras una hemorragia intracerebral

Preguntas para responder:

- ¿Cuál es la actitud terapéutica que hay que adoptar en un paciente que presenta una hemorragia intracerebral durante el tratamiento con antitrombóticos?

El uso de antitrombóticos (antiagregantes o anticoagulantes) en pacientes que han sufrido una HIC es una situación clínica compleja. La mayor parte de la evidencia proviene de series de casos de pacientes que recibían un tratamiento anticoagulante debido a una prótesis valvular cardíaca mecánica o para el tratamiento de una fibrilación auricular y sufrieron una HIC. El manejo detallado de esta situación ha sido objeto de otras GPC²³⁷.

El tratamiento anticoagulante, aun dentro de un objetivo de INR terapéutico de entre 2 y 3, comporta un riesgo dos veces superior de presentar una HIC. La incidencia de esta complicación se estima aproximadamente en un 0,3% al año^{365, 614}. De manera similar, el tratamiento con antiagregantes puede aumentar el riesgo de una HIC hasta un 80%⁶¹⁵. La Tabla 19 muestra las incidencias de HIC en diferentes condiciones clínicas⁶¹⁶.

ECA
RS de ECA
1++

Tabla 19. Riesgos absolutos de HIC⁶¹⁶

Población general (edad media: 70 años)	0,15%/año
Aspirina (cualquier dosis)	
Fibrilación auricular	0,2%/año
Enfermedad cerebrovascular	0,3%/año
Aspirina más clopidogrel	
Fibrilación auricular	0,3%/año
Enfermedad cerebrovascular	0,4%/año
Anticoagulación (INR 2,5)	
Fibrilación auricular	0,3%-0,6%/año
Enfermedad cerebrovascular	0,4%-1,0%/año
Anticoagulación (INR 2,5) más aspirina	0,5%-1,0%/año

Adaptado de: Hart RG, Tonarelli SB, Pearce LA. *Avoiding central nervous system bleeding during antithrombotic therapy: recent data and ideas*. Stroke. 2005;36:1588-93.

Hay situaciones en las que el riesgo de presentar una HIC durante el tratamiento con anticoagulantes se ve aumentado, como en el caso de edad avanzada (generalmente >75 años), presión arterial elevada (PAS>160 mmHg), ictus previos o intensidad de la anticoagulación⁶¹⁷⁻⁶¹⁹. Estudios observacionales 2++/2+

7.12.1. Uso de anticoagulantes

Aunque no hay datos sobre la eficacia y seguridad de la retirada del tratamiento anticoagulante, en la práctica clínica habitual, en un paciente que presenta una HIC o una HSA, el tratamiento anticoagulante se suspende con el objetivo de normalizar los valores de INR lo antes posible, además de iniciar un tratamiento con inhibidores de la heparina o con vitamina K²³⁷. Opiniones de expertos 4

Varias series de casos han descrito la evolución clínica tras la retirada del tratamiento anticoagulante. El riesgo de presentar un ictus isquémico u otro episodio de tipo embólico durante el período de retirada de la anticoagulación (entre 10 y 20 días) es, en principio, relativamente bajo. Así, en una serie de casos con 28 pacientes con prótesis valvular cardiaca de tipo mecánico, no se describió ningún episodio embólico tras un período de 2 semanas sin tratamiento anticoagulante⁶²⁰. En otra serie de casos de 141 pacientes con HIC, el riesgo de presentar un ictus isquémico dependió de la indicación de la anticoagulación. En pacientes con válvula cardiaca protésica el riesgo fue del 2,9%, con fibrilación auricular y antecedentes de ictus embólico, del 2,6% y, finalmente, del 4,8% en pacientes con antecedentes de ictus isquémico o AIT⁶²¹. Series de casos 3

Un análisis de decisión evaluó la actitud que había que adoptar tras una HIC en pacientes que presentaban indicación de tratamiento anticoagulante, en concreto una fibrilación auricular. El estudio concluye que no se puede recomendar el tratamiento anticoagulante tras una HIC a no ser que exista un riesgo elevado de ictus isquémico, superior al 6,5% en un año. La aspirina es preferible en los casos en los que el riesgo de ictus isquémico es inferior al 6,5% anual⁶²². Los resultados serían aplicables en aquellos casos en los que la HIC ha sido causada por un tratamiento anticoagulante previo como otras causas de HIC.

Estudios
observacio-
nales
2+

7.12.2. Uso de antiagregantes

Una RS (9 ECA, 2.043 pacientes) que evaluó la seguridad del tratamiento antiagregante tras sufrir una HIC o una HSA mostró que el tratamiento antiagregante no aumenta el riesgo de un nuevo episodio. De todos modos el estudio presenta ciertas limitaciones. En los ensayos incluidos para la estimación del riesgo de recurrencia de una HSA, los pacientes recibieron mayoritariamente tratamiento quirúrgico por un aneurisma. Por otro lado, hay que tener en cuenta que a más de la mitad de los pacientes se les suspendió el tratamiento antiagregante tras el diagnóstico de HIC⁶²³.

RS de ECA
1-

7.12.3. Uso de heparinas de bajo peso molecular

La trombosis venosa profunda y los embolismos pulmonares son una causa de morbimortalidad en pacientes que han sufrido una HIC. Para evitar esta complicación, una de las opciones terapéuticas existentes son las heparinas de bajo peso molecular, aunque debe considerarse el riesgo de sangrado. Un ECA realizado en un escaso número de pacientes mostró que la introducción de heparinas de bajo peso molecular después de los 2 primeros días de una HIC redujo de forma significativa las complicaciones trombóticas frente a un inicio más tardío. No hubo un aumento de los resanrados en ninguno de los grupos⁶²⁴.

ECA
1-

Resumen de la evidencia

2+	El riesgo de presentar una hemorragia intracerebral durante un tratamiento anticoagulante es superior en ciertas situaciones clínicas como edad avanzada, presión arterial elevada, ictus previos o intensidad de la anticoagulación ⁶¹⁷⁻⁶¹⁹ .
2+	El riesgo de iniciar un tratamiento anticoagulante tras una hemorragia intracerebral supera, en general, a los beneficios en aquellos pacientes que no presentan un riesgo muy elevado de episodios isquémicos de tipo embólico ⁶²⁰⁻⁶²² .

4	La decisión de iniciar o reestablecer el tratamiento anticoagulante debe individualizarse considerando el riesgo de una nueva hemorragia intracerebral ²³⁷ .
---	---

Recomendaciones

B	No se recomienda introducir de forma generalizada el tratamiento anticoagulante o antiagregante tras una hemorragia intracerebral.
✓	En pacientes que requieran un tratamiento anticoagulante por alguna condición previa, el reestablecimiento del tratamiento antitrombótico debe valorarse de manera individual.
C	Se debe considerar el tratamiento anticoagulante después de 7 a 10 días de una hemorragia intracerebral sólo en pacientes con un riesgo muy elevado (>6,5% al año) de presentar un ictus isquémico.
C	Se debe considerar el tratamiento con heparinas de bajo peso molecular transcurridos 2 días de una hemorragia intracerebral con el objetivo de reducir el riesgo de trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar.
C	En pacientes que tras una hemorragia intracerebral presentan indicación para un tratamiento antitrombótico y en los que no se considera el tratamiento anticoagulante, el tratamiento con antiagregantes es una alternativa.