

RECOMENDACIONES DE LA AMEVASC

Anticoagulación en la prevención secundaria de la enfermedad vascular cerebral[♦]

Marco Antonio Alegría,* Antonio Arauz,[†] Luis Fernando Roa,[†] Juan Márquez,[†] Juan Calleja,[†] Adolfo Leyva,[†] Carlos Cantú,[‡] Fernando Barinagarrementeria,[§] José Luis Ruiz-Sandoval,^{||} Jorge Villarreal,[¶] José Romano,^{††} José G. Merino,^{‡‡} Luis Murillo** Juan Manuel Escamilla^{§§}

*Hospital ABC. [†]Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez.

[‡]Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

[§]Universidad del Valle de México de Querétaro.

^{||}Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. [¶]Hospital General de Culiacán.

^{**}Facultad de Medicina Universidad Autónoma de Guadalajara.

^{††}University of Miami School of Medicine and the Department of Neurology.

^{‡‡}Suburban Hospital Stroke Program, Suburban Hospital, Bethesda, USA. ^{§§} Hospital Universitario de Nuevo León.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, la anticoagulación representa una de las estrategias más importantes para la prevención primaria y secundaria de la enfermedad vascular cerebral (EVC) isquémica. El embolismo cerebral derivado de alteraciones cardíacas, es el responsable de alrededor del 20% de todos los casos de infarto cerebral (IC). Aproximadamente la mitad de los casos se deben a fibrilación auricular no valvular (FANV), 40% a enfermedad valvular cardíaca y 30% a trombo intramural.¹ En general, los pacientes con IC y enfermedad cardíaca tienen un riesgo elevado de recurrencia, por lo que deben ser tratados con anticoagulantes para reducir este riesgo.^{1,2}

Otras indicaciones potenciales para el uso de anticoagulantes son: el IC secundario a disección arterial, a síndrome antifosfolípidos y en los casos de trombosis venosa cerebral. Adicionalmente, se han utilizado en casos con recurrencia a pesar de dosis óptimas de antiagregantes plaquetarios.³

ANTICOAGULACIÓN EN INFARTO CEREBRAL ATEROESCLEROSO

Una revisión sistemática que comparó anticoagulantes orales (AO) con antiagregantes en pacientes con IC no cardioembólico, incluyó un total de 4,007 pacientes de cinco ensayos clínicos controlados. No se encontraron diferencias en la mortalidad en los grupos de pacientes tratados con dosis bajas o intermedias de anticoagulación. Sin embargo, la mortalidad de cualquier causa se incrementó en el grupo tratado con AO a dosis altas (INR entre 3.0 y 4.5). La razón principal fue un exceso de complicaciones hemorrágicas.⁴

1++

El estudio WARSS (*Warfarin Aspirin Recurrent Stroke Study*)⁵ comparó el efecto de la warfarina (con INR entre 1.4 a 2.8) con el de la aspirina (325 mg/día) sobre la recurrencia de IC o sobre la muerte por cualquier causa dentro de los siguientes 2 años en pacientes con infarto no cardioembólico y sin estenosis carotídea sintomática. No se encontraron diferencias significa-

1++

♦ Guía realizada con apoyo del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT).

tivas en ninguno de los resultados medidos entre los dos grupos de tratamiento.

El estudio WASID (*Warfarin vs Aspirin for Symptomatic Intracranial Disease*)⁶ comparó la Warfarina (INR entre 2 a 3) con aspirina (1,300 mg/d) para la prevención de EVC y muerte de origen vascular en pacientes con estenosis sintomática de una arteria intracraneal mayor. Este estudio fue detenido prematuramente después de que un análisis intermedio demostró que el uso de AO se asoció con incremento significativo de eventos adversos, principalmente hemorragias y a no ofrecer beneficios sobre la aspirina.

1++

Más recientemente, el brazo del estudio ESPIRIT (*European/Australasian Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial*)⁷ que comparó AO versus aspirina en pacientes con isquemia cerebral transitoria (ICT) o IC no incapacitante, mostró que los AO no fueron más efectivos que aspirina en la prevención de eventos vasculares y su uso incrementó el riesgo de complicaciones hemorrágicas.

1+

RECOMENDACIONES

A Los anticoagulantes orales no se recomiendan para la prevención de eventos recurrentes en pacientes con infarto cerebral ateroscleroso.

ANTICOAGULACIÓN EN DISECCIÓN ARTERIAL

La disección de las arterias vertebrales y carótidas es reconocida como una causa común de infartos cerebrales particularmente en pacientes jóvenes.⁸ La disección de las arterias carótidas y vertebrales puede ocurrir espontáneamente o como resultado de trauma, teniendo un efecto de trivial a severo. El mecanismo de infarto asociado con la disección incluye la formación de trombo intraluminal con embolización distal, propagación del coágulo, e infarto hemodinámico debido a una estenosis u oclusión crítica de la arteria. La disección intracraneal es mucho menos común que la disección extracraneal de la arteria carótida y puede causar infarto o hemorragia, incluyendo hemorragia subaracnoidea.^{8,9}

Las estrategias antitrombóticas en la prevención de IC en pacientes con disección de arterias cervicales incluyen anticoagulación o antiplaquetarios. La anticoagulación temprana se ha propuesto como estándar de tratamiento basándose en el hecho de que el riesgo de recurrencia es mayor durante los primeros días que siguen a la disección.^{8,9} Sin embargo, no existen a la fecha ensayos clínicos que comparen anticoagulación con antiagregantes plaquetarios. En tanto se obtienen resultados de ensayos clínicos aleatorizados, la mejor evidencia con respecto al uso de antitrombóticos en pacientes con disección arterial cervical la proveen los siguientes estudios:

Una revisión sistemática de Cochrane conjuntó los datos de 327 pacientes con disección carotídea de 26 series de casos. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a muerte, discapacidad o recurrencia (con anticoagulación 1.7%, con antiplaquetarios 3.8%, y sin tratamiento 3.3%).¹⁰

2++

En una revisión sistemática con datos de 762 pacientes provenientes de 33 series de casos retrospectivas y una prospectiva (22 series de disección carotídea, tres de disección vertebral y nueve de ambas), no encontró diferencias significativas en el riesgo de muerte (1.8% anticoagulación vs. 1.8% antiplaquetarios) o recurrencia (1.9% anticoagulación vs. 2.0% antiplaquetarios).¹¹

2++

Un estudio prospectivo¹² de 298 pacientes con disección arterial carotídea tratados con anticoagulantes (202 pacientes) y antiplaquetarios (96 pacientes) tampoco encontró diferencias en la incidencia de eventos isquémicos (5.9% vs. 2.1%) y eventos hemorrágicos (2% vs. 1%) por lo que concluyó que la probabilidad de recurrencia en pacientes con disección arterial carotídea es muy baja y probablemente independiente del tipo de terapia antitrombótica que se use.

1++

Los esquemas de tratamiento propuestos hasta ahora son arbitrarios y se basan en la alta tasa de recanalización que se observa entre el 3er y 6to mes después de la disección, pero rara vez después de este tiempo;¹³ en la frecuencia elevada de microémbolos detectados por Doppler Transcraneal en estos casos; y en el

2+

patrón embolígeno por imagen de la mayoría de los IC.^{14,15} Por lo tanto, se ha sugerido mantener anticoagulación durante un periodo de tres a seis meses y considerarla por tiempo mayor sólo en los pacientes con eventos recurrentes.

Existe cierta reserva al tratar con anticoagulantes en las siguientes condiciones; extensión intracraneal de la disección, debut clínico con hemorragia subaracnoidea, imagen de pseudoaneurisma intracraneal y en los casos con IC con transformación hemorrágica o con extensión mayor de 2/3 de la arteria cerebral media y/o escala clínica de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos (*National Institute of Health stroke scale: NIHSS*) mayor de 15.^{16,17}

RECOMENDACIONES

- C** En pacientes con disección arterial cervical se recomienda el uso de anticoagulantes cuando se encuentre presente alguna de las siguientes condiciones: trombo flotante libre, ataques isquémicos transitorios de repetición, oclusión o pseudo-oclusión de la arteria disecada y/o señales transitorias de alta intensidad (HITS) detectadas por US Doppler transcraneal.
- B** La anticoagulación en pacientes con disección arterial carotídea e infarto extenso (NIHSS > 15 o de 2/3 del territorio de la arteria cerebral media), transformación hemorrágica del área infartada o presencia de aneurisma intracraneal concomitante está contraindicada.
- C** La duración de la terapia anticoagulante (INR 2.0-3.0) será de tres a seis meses o hasta la recanalización del vaso evidenciada por imagen (Angio TAC, Angio IRM o Angiografía por sustracción digital).
- B** La terapia anticoagulante más allá de tres a seis meses puede ser considerada en aquellos pacientes con eventos isquémicos recurrentes.

ANTICOAGULACIÓN EN INFARTO CEREBRAL SECUNDARIO A ESTADOS HIPERCOAGULABLES

En trombofilias hereditarias

Las trombofilias hereditarias (tales como la deficiencia de proteína S, C o antitrombi-

na III, el factor V de Leiden o la mutación del gen de la protrombina G20210A) se han asociado con IC, aunque los hallazgos de los diferentes estudios son hasta ahora controvertidos, principalmente en sujetos mayores de 50 años y con otros factores de riesgo vascular. Aun en menores de 45 años, los resultados de diferentes estudios no son consistentes.

- 2- Un estudio de IC criptogénico en pacientes menores de 50 años, mostró mayor riesgo de IC con mutación del gen de la protrombina (OR 3.75, IC 95% 1.05 a 13.34), pero no con el FVL.^{18,19}

2 +

Tres meta-análisis han examinado las mutaciones más frecuentemente estudiadas (FVL, MTHFR, mutación del gen de la protrombina 20210A). El primero de ellos encontró asociaciones significativas entre IC y FVL (OR 1.33, IC95% 1.12-1.58), IC y MTHFR C677T (OR 1.24, IC95% 1.80-1.42) y PT 20210A (OR 1.44, IC95% 1.11-1.86).²⁰

1 +

El segundo metanálisis exploró la asociación entre IC y FVL, PT 20210A, y MTHFR C677T en eventos arteriales (infarto al miocardio, IC o enfermedad vascular periférica) y únicamente encontró significancia modesta con PT 20210 A (OR 1.32, IC 95% 1.03 a 1.69) y MTHFR C677T (OR 1.20, IC 95% 1.02 a 1.41). Estas asociaciones fueron especialmente significativas en sujetos menores de 55 años.²¹

1 +

El tercer metanálisis, evaluó el polimorfismo de la MTHFR C677T, que se asocia con niveles elevados de homocisteína. El OR para IC fue de 1.26 (IC 95% 1.14 a 1.40) para TT versus CC homocigotos.²²

1 +

La presencia de trombosis venosa es una indicación clara de tratamiento a corto y largo plazo, dependiendo de las circunstancias clínicas y hematológicas. Sin embargo, no existen guías de manejo para prevención secundaria de IC.

2 +

Algunas series han mostrado que pacientes con historia de eventos trombóticos recurrentes se benefician con anticoagulación a largo plazo.²³

2 + +

RECOMENDACIONES

- C En pacientes con IC secundario a trombofilias hereditarias y presencia de trombosis venosa profunda se sugiere tratamiento con anticoagulantes.
- C En pacientes con IC secundario a trombofilias hereditarias y ausencia de trombosis venosa profunda tanto la terapia con anticoagulantes, como los antiagregantes plaquetarios son alternativas razonables.
- C En pacientes con historia de eventos tromboticos recurrentes debe considerarse la anticoagulación a largo plazo.
- √ Se sugiere evaluar la presencia de trombosis venosa profunda en pacientes con infarto cerebral secundario a trombofilias hereditarias.

Anticoagulación en infarto cerebral secundario a síndrome antifosfolípido primario

Está claramente establecido que el síndrome antifosfolípido primario (SAP) es un factor que incrementa el riesgo de IC, de ICT y de trombosis venosa cerebral (TVC) en sujetos menores de 55 años.²⁴

En el estudio APASS (*Antiphospholipid antibody in stroke study*),²⁵ 9.7% de los pacientes con IC y 4.3% de los sujetos controles fueron positivos para anticardiolipinas.

En el estudio de cohorte "*Euro-phospholipid Project Group*"²⁴ en la que 1,000 pacientes con SAP han sido seguidos a partir de 1999 con el objetivo de evaluar las manifestaciones clínicas, inmunológicas y la expresión del SAP, la trombosis venosa profunda y el infarto cerebral fueron las complicaciones venosa y arterial más frecuentes.

Múltiples estudios han mostrado una tasa elevada de recurrencia en sujetos jóvenes con positividad para anticuerpos antifosfolípidos e IC.^{25-27,28}

En un estudio de pacientes con eventos tromboticos arteriales y venosos, y positividad de anticuerpos anticardiolipina en dos ocasiones separadas por tres meses, el tratamiento con mayor intensidad de anticoagulación fue de mayor beneficio que el tratamiento convencional con anticoagulación.²⁷

El estudio colaborativo WARSS/APASS²⁸ comparo anticoagulación oral con INR entre 1.4 a 2.8 y aspirina (325 mg) en la prevención de un nuevo IC en pacientes con anticardiolipinas positivas. No se encontraron diferencias significativas en el resultado final para el desenlace compuesto de infarto al miocardio, IC, ICT, trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar entre pacientes tratados con warfarina (RR 0.99, IC 95% 0.75-1.31, p = 0.94) o aspirina (RR 0.94, IC 95% 0.78-1.28, p = 0.71).

Hasta el momento no se ha definido la duración ideal del tratamiento anticoagulante, aunque la mayoría de los autores coinciden en sugerirlo por largos periodos de tiempo, si no es que de por vida.

Una revisión sistemática²⁹ de tromboprolaxis en pacientes con diagnóstico confirmado de SAP, incluyó nueve estudios de cohorte (siete de ellos retrospectivos), cinco subanálisis de otros estudios, y dos ensayos clínicos. Los autores concluyeron que en pacientes con infarto cerebral y títulos de anticardiolipinas bajos en una sola determinación no tienen incremento del riesgo de eventos recurrentes. Mientras que pacientes con SAP definido y eventos arteriales o recurrencia de los mismo, el riesgo de nuevos eventos de INR de entre 2.0 a 3.0. Por lo anterior se sugiere mantener dosis bajas de anticoagulación (INR de 2.0 a 3.0) en pacientes con bajo riesgo y niveles de anticoagulación mayor (INR entre 3.0 y 4.0) en pacientes de alto riesgo.

RECOMENDACIONES

- B Para pacientes con infarto cerebral secundario a síndrome antifosfolípidos se recomienda anticoagulación oral.
- B En pacientes con riesgo bajo de nuevos eventos, el nivel de anticoagulación sugerido elevado de recurrencia, el nivel de anticoagulación sugerido es de INR entre 3.0 y 4.0.

ANTICOAGULACIÓN EN INFARTO CEREBRAL O ATAQUE ISQUÉMICO TRANSITORIO (AIT) SECUNDARIO A EMBOLISMO DE ORIGEN CARDIACO

El cardioembolismo no constituye un padecimiento como tal, sino que más bien corres-

ponde a un síndrome con una diversidad de causas o condiciones clínicas que confluyen en el evento final de enviar material embólico a la circulación cerebral. A continuación se enlistan las enfermedades cardíacas potencialmente embolígenas, catalogadas como de riesgo alto, intermedio y bajo, de acuerdo a su porcentaje de embolismo anual: ^{1,2, 29-31}

Enfermedades de alto riesgo (mayor al 6% anual):

- Mixoma auricular.
- Endocarditis infecciosa.
- Prótesis valvular mecánica.
- Estenosis mitral con fibrilación auricular.
- Infarto del miocardio anterior con trombo intracavitario.
- Fibrilación auricular no valvular (FANV).

Enfermedades de riesgo intermedio:

- Estenosis mitral sin fibrilación auricular.
- Aneurisma ventricular.
- Insuficiencia mitral.
- Prolapso de la válvula mitral con cambios mixomatosos.
- Endocarditis no bacteriana.

Enfermedades de riesgo bajo (menor al 1% anual):

- Prolapso de la válvula mitral.
- Infarto no extenso del miocardio inferior.
- Válvula protésica biológica.
- Calcificación del anillo mitral.

Fibrilación auricular

Tanto la fibrilación auricular paroxística, como permanente son predictores potentes de IC y de recurrencia. ^{31,32} Numerosos ensayos han demostrado que la FA es la principal causa de embolismo cardíaco, explicando más de 75,000 casos de infarto cerebral por año. ³² En pacientes con FA el riesgo temprano de recurrencia es de 5% en las dos siguientes semanas. ³³

Múltiples ensayos clínicos aleatorizados han demostrado en forma concluyente que la terapia con AO en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV), mediante dosis

1++

ajustadas de warfarina, reduce el riesgo de recurrencia hasta en 60%. En pacientes previamente tratados con aspirina, el riesgo de EVC recurrente es del 10%. Sin embargo, este riesgo se reduce del 12 al 4% por año con el uso de AO. ³³⁻³⁵

La revisión Cochrane concluyó que la AO es más efectiva para la prevención de todos los eventos vasculares (OR 0.68, IC 95% 0.54 a 0.85) e IC (OR 0.53, IC 95% 0.41 a 0.68), lo que equivale a 60 menos eventos recurrentes por año por cada 1,000 pacientes tratados. Las tasas de eventos hemorrágicos intra y extracraneales no se incrementaron significativamente en pacientes que recibieron anticoagulación. ³⁴

A pesar de que la frecuencia de FANV se incrementa con la edad y el mayor riesgo de EVC es en mayores de 75 años, los AO son subutilizados en este grupo. Un estudio que comparó dosis ajustadas de AO, con INR entre 2 y 3 contra aspirina 300 mg al día en un grupo de octogenarios, encontró más eventos adversos en los tratados con aspirina (33% vs. 6%, $p = 0.0022$). ³⁵

2++

La intensidad óptima de la anticoagulación para la prevención de IC en pacientes con FANV parece ser de 2.0 a 3.0. Resultados de un estudio de casos y controles y un ensayo clínico controlado sugieren que la eficacia de la anticoagulación disminuye significativamente con INR menor de 2.0, mientras que con INR mayor de 3.0 se incrementa el riesgo de hemorragia. ^{33,36}

2++

La evidencia actual sugiere que la eficacia de la aspirina es sustancialmente menor que la de los AO. Los resultados del análisis combinado de tres ensayos clínicos controlados sugieren que la reducción del riesgo relativo con aspirina, comparado contra placebo es de 21% (IC 95% 0 a 38) y en un reciente meta-análisis donde se observó una reducción de IC en un 22% (6-35%), en pacientes con antiagregantes en comparación con grupo de control. ³⁷

1++

A la fecha, los datos relacionados con otras opciones de antiagregantes plaquetarios o combinación de los mismos, tampoco han mostrado mayor beneficio comparado contra AO.

El estudio ACTIVE (*Atrial fibrillation clopidogrel trial with irbesartan for prevention of vascular events*)³⁸ comparó la combinación de aspirina más clopidogrel (n = 3,335) con warfarina (INR objetivo, 2.0 a 3.0; n 3371). El estudio se detuvo tempranamente debido a la clara evidencia de superioridad de la anticoagulación oral (RR 1.44 [1.18 a 1.76]; p = 0.0003).

1 + +

De acuerdo con los resultados de estudios de casos y controles, no existe evidencia que la combinación de anticoagulación con antiagregantes reduzca el riesgo de IC comparado contra sólo anticoagulación, por lo que a menos que exista contraindicación, los pacientes con FA e IC deben recibir anticoagulación a largo plazo, más que aspirina.³⁹

2 +

De manera similar, en pacientes con FANV y eventos de isquemia cerebral a pesar de anticoagulación terapéutica, no existe evidencia de que el incremento de la intensidad de anticoagulación o el añadir antiagregantes plaquetarios, confiera protección adicional para eventos isquémicos futuros.^{32,37}

Gage, *et al.* en el Registro Nacional de FA validaron la escala CHADS 2 como una práctica estratificación de riesgo de infarto cerebral en pacientes con fibrilación auricular no reumática. En el cuadro 1 se presenta cómo quedaría el puntaje.⁴⁰

Cuadro 1.

Puntaje	Riesgo	Frecuencia observada por año
0	Bajo	1.5%
1	Moderado	2.5%
2	Moderado	3.5%
>2	Alto	>5.0%

Esta escala consiste en asignar un punto por cada uno de los factores de mayor riesgo y dos puntos cuando existe historia de EVC previa o isquemia transitoria. Los factores de mayor riesgo son (CHADS 2): C = Insuficiencia cardíaca congestiva, H= Hipertensión arterial, A = Edad mayor de 75 años, D = diabetes mellitus, S = Infarto cerebral o ICT previa. La estratificación de riesgos se traduce en términos de número necesario a tratar

(NNT), en donde se requiere de anticoagular a 250 pacientes de bajo riesgo, a 83 de riesgo moderado y a 42 de riesgo alto para prevenir un evento embólico cerebral, y a 25 pacientes con historia de isquemia previa, para prevenir una recurrencia.

RECOMENDACIONES

A En pacientes con infarto cerebral o isquemia cerebral transitoria secundaria a embolismo de origen cardiaco con riesgo mayor se sugiere anticoagulación con IRN en rangos entre 2 y 3.

A En pacientes con infarto cerebral o ICT secundarias a fibrilación auricular debe ofrecerse anticoagulación oral con rangos de INR entre 2 y 3.

✓ Se sugiere el uso de la escala CHADS2 para estratificación de riesgos en pacientes con FANV.

Infarto agudo al miocardio y trombo intraventricular izquierdo

El IC o embolismo sistémico puede ocurrir hasta en 12% de los pacientes con infarto al miocardio y trombo intraventricular izquierdo. El riesgo es mayor en pacientes con infarto al miocardio de pared anterior y se calcula hasta del 20% en pacientes con infarto anteroapical extenso.

2 + +

2 +

Aunque el riesgo de embolismo es mayor en los primeros tres meses, éste se mantiene constante en pacientes con disfunción miocárdica persistente, falla cardíaca congestiva o FA.⁴¹

Para los casos en los que se identifica la presencia de un trombo mural post-infarto cardiaco, se ha sugerido de acuerdo con diferentes series y guías de tratamiento, el uso de anticoagulantes orales con INR de entre 2 y 3, por un periodo de tres meses.^{3,30}

1 +

El uso concomitante de aspirina con AO se basa en las guías ACC/AHA para pacientes con infarto al miocardio y elevación del ST.³⁰

RECOMENDACIONES

B Para pacientes con IC o ICT secundaria a infarto agudo al miocardio y trombo mural

del ventrículo izquierdo, se sugiere anticoagulación oral con INR entre 2 y 3, por lo menos durante 3 meses.

B En pacientes con IAM puede utilizarse aspirina.

C En pacientes con IC y cardiomiopatía dilatada tanto la AO (INR de entre 2 y 3) o antiagregantes plaquetarios pueden considerarse para la prevención de recurrencia.

Cardiomiopatía

Aunque la frecuencia de IC no se ha relacionado con la severidad de la falla cardiaca, dos estudios clínicos encontraron que la incidencia de IC era inversamente proporcional a la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI).

En el estudio SAVE (*Survival and Ventricular Enlargement Study*).⁴² la tasa de eventos isquémicos cerebrales en pacientes con FEVI de 29 a 35% fue de 0.8% por año, mientras que en pacientes con FEVI \leq 28% fue de 1.7% año. Se observó un incremento del 18% en el riesgo de IC por cada 5% de disminución de la FEVI.

La anticoagulación oral se ha utilizado en estos casos, sin embargo no existen a la fecha ensayos clínicos que demuestren su eficacia.

El estudio WASH (*warfarin/aspirin study in heart failure*)⁴³ no mostró diferencias significativas en los desenlaces primarios (EVC o IAM no fatales o muerte vascular) entre los grupos de tratamiento con warfarina, aspirina o clopidogrel. Sin embargo, este estudio fue terminado prematuramente por su pobre reclutamiento, por lo que el poder final del mismo fue reducido.

Dos estudios en pacientes con infarto agudo de miocardio encontraron que la warfarina (INR entre 2.8 a 4.8) redujo el riesgo de IC en comparación con el placebo en un seguimiento de 37 meses. En el estudio SAVE,⁴² tanto con aspirina como con warfarina se redujo el riesgo de EVC contra el no uso de antitrombóticos. Sin embargo, con warfarina la reducción del riesgo de IC se extendió a pacientes con cardiomiopatía isquémica y no isquémica.⁴⁴

Datos de estudios retrospectivos sugieren que a pesar del riesgo de complicaciones hemorrágicas con el uso de anticoagulación crónica, su uso reduce la mortalidad y tasas de recurrencia de IC en pacientes con función alterada del VI.⁴⁵

2++

RECOMENDACIONES

B Para pacientes con infarto cerebral o isquemia cerebral transitoria secundaria a cardiomiopatía dilatada, tanto la anticoagulación oral (INR, 2.0-3.0) como los antiagregantes plaquetarios pueden considerarse para la prevención de eventos recurrentes.

Valvulopatías

Debido a que la frecuencia y a que las consecuencias permanentes de los eventos tromboembólicos son peores que las complicaciones hemorrágicas por el uso de anticoagulación, estos generalmente se recomiendan, especialmente cuando la enfermedad valvular cardiaca se asocia a FA.

En enfermedad reumática de la válvula mitral el embolismo recurrente ocurre en 30 a 65% de los casos con eventos embólicos previos. Entre 60 y 65% de las recurrencias se presentan durante el primer año, principalmente en los seis primeros meses. Aunque no existen ensayos aleatorizados, múltiples estudios observacionales, han reportado que la anticoagulación a largo plazo reduce efectivamente el riesgo embolismo sistémico en estos pacientes.⁴⁶

Aunque el prolapso de la válvula mitral, la calcificación del anillo mitral y enfermedad valvular aórtica son generalmente inocuos, algunos estudios han mostrado su asociación con fenómenos embólicos en pacientes en los que no se logran documentar otras fuentes de embolismo. Sin embargo, no existen ensayos clínicos que comparen la efectividad de la anticoagulación sobre los antiagregantes plaquetarios y la baja tasa de recurrencias no parece justificar el uso de AO.^{46,47}

En prótesis valvulares cardiacas, la principal evidencia de que los AO son efectivos proviene de un ensayo que comparó anticoagulación con

1+

tra diferentes regímenes de antiagregación durante seis meses de seguimiento.⁴⁶⁻⁴⁸ Las complicaciones tromboembólicas ocurrieron más frecuentemente en el grupo tratado con antiagregantes (RR 60 a 79%), aunque la incidencia de sangrado fue también mayor en el grupo tratado con warfarina.

Algunas guías⁴⁹ de prevención en EVC sugieren decidir la intensidad de anticoagulación en relación con el riesgo tromboembólico asociado al tipo de prótesis. Para prótesis de primera generación se recomienda mantener INR entre 3 y 4.5, de 3.0 a 3.5 para prótesis de segunda generación, en posición mitral y 2.5 a 3.0 para prótesis de segunda generación en posición aórtica.

RECOMENDACIONES

A Para pacientes con infarto cerebral o isquemia cerebral transitoria secundarias a enfermedad valvular mitral reumática, con o sin fibrilación auricular, debe considerarse la anticoagulación oral a largo plazo con INR de 2.5 (rango de 2 a 3).

B Para pacientes con infarto cerebral o isquemia cerebral transitoria y prolapso de la válvula mitral o calcificación del anillo mitral, los antiagregantes plaquetarios deben ser considerados.

Anticoagulación en pacientes con IC y foramen oval permeable

El foramen oval permeable (FOP) con corto circuito de derecha a izquierda es más frecuente en pacientes con IC criptogénico (44-66%) comparado con la población general (más de 27%).^{50,51}

En un estudio de pacientes con IC criptogénico y FOP que fueron tratados con aspirina por un periodo de 4 años, la frecuencia de IC recurrente fueron de 2.3% para FOP aislado, de 15.2% para la combinación de FOP y aneurisma de septum inter-atrial (ASIA) y de 4.2% para quienes no presentaban ninguna de las dos condiciones.⁵²

En el estudio PICSS (*PFO in Cryptogenic Stroke Study*) los pacientes con infarto cerebral y FOP no tuvieron un incremento signifi-

cativo de recurrencia o muerte a dos años, comparado con aquellos sin FOP y no hubo diferencias significativas en la tasa de eventos a dos años entre aquellos tratados con warfarina vs aspirina. Los pacientes con IC criptogénico con o sin un FOP tuvieron un riesgo de IC recurrente y muerte debida a cualquier causa un poco menor cuando se trataron con warfarina, que con aspirina, pero esta diferencia no fue significativa.^{52,53}

El subanálisis de pacientes con FOP de un ensayo clínico controlado, que comparó AO y aspirina, mostró que la tasa de recurrencia de IC o muerte a los dos años fue de 14.3% de los pacientes con FOP vs. 12.7% de los pacientes sin FOP (OR = 0.86 95% IC 0.41 a 1.80), sin diferencia significativa entre los pacientes con FOP tratados con aspirina o warfarina.⁵³

Se ha propuesto el cierre del FOP como una alternativa terapéutica en prevención a largo plazo de eventos recurrentes mediante cirugía o con un dispositivo de cierre colocado por cateterismo. Aunque no se encontraron ensayos clínicos de cierre del FOP comparado con tratamiento medico, la evidencia de revisiones sistemáticas de series de casos sugiere que el cierre percutáneo del FOP reduce el riesgo de forma similar a la terapia medica con antiagregantes plaquetarios.

Una revisión sistemática⁵⁴ identificó seis estudios (895 pacientes) con manejo medico, 10 estudios (1,355 pacientes) con cierre percutáneo del FOP. A un año, la tasa de embolismo cerebral recurrente fue de 0 a 4% con el cierre transcáteter del foramen oval y de 3.8 a 12% con el tratamiento médico. Desafortunadamente, existieron grandes limitaciones en los estudios incluidos; la información proviene principalmente de estudios no controlados que utilizaron definiciones no estandarizadas y diferentes tiempos de seguimiento, y los pacientes tenían diferentes características basales. Estas diferencias no permiten llegar a conclusiones definitivas a favor de uno u otro tratamiento.

Más recientemente un meta-análisis⁵⁵ de los estudios publicados, analizó un total de 15 estudios, cuatro de ellos con inclusión de grupo control con IC criptogénico sin FOP. En estos

1 +

2 +

2++

1++

1 +

últimos estudios el riesgo relativo combinado de IC o ICT fue de 1.1 (IC 95% 0.8 a 1.5). La tasa absoluta de eventos recurrentes en los 15 estudios fue de 4.0 eventos IC o ICT por 100 personas/año (IC 95% de 3.0 a 5.1) y la tasa de isquemia cerebral fue de 1.6 por 100 personas/año (IC 95% 1.1 a 2.1). La evidencia actual no sugiere un incremento de eventos recurrentes en pacientes tratados médicamente.

RECOMENDACIONES

B Los pacientes con infarto cerebral criptogénico y presencia de foramen oval permeable deben ser tratados con antiagregantes plaquetarios para reducir el riesgo de recurrencia.

ANTICOAGULACIÓN EN TROMBOSIS VENOSA CEREBRAL

La trombosis de los senos venosos cerebrales puede tener diversas presentaciones clínicas. Puede cursar asintomática, ser gradualmente progresiva o presentarse con síntomas severos.⁵⁶ Su pronóstico sigue siendo poco predecible, por lo que el tratamiento está dirigido a disminuir las complicaciones y secuelas neurológicas asociadas a ella.

Dos estudios han mostrado diferentes resultados. El primero de ellos, un ensayo clínico, comparó las dosis ajustadas de heparina fraccionada contra placebo en 20 pacientes. Fue detenido prematuramente debido a la eficacia de la heparina. De los diez pacientes que recibieron heparina, ocho presentaron recuperación completa; entre los que recibieron placebo, sólo uno tuvo recuperación completa, seis tuvieron déficit neurológicos persistentes y tres murieron ($p < 0.01$).⁵⁷

En la misma publicación, los autores reportaron un estudio retrospectivo de 43 pacientes con TVC y sangrado intracraneal, 27 de los cuales habían recibido heparina con dosis ajustada. El porcentaje de mortalidad fue del 15% en el grupo de la heparina, comparado con el 69% en el grupo sin heparina.⁵⁸

Otro estudio comparó la nadroparina (90 U/kg dos veces al día) contra placebo. Los pacientes con hemorragia intracraneal causada por la TVC también fueron incluidos. Después

de 12 semanas, 13% (3 de 30 pacientes) en el grupo de la anticoagulación y 21% (seis de 29 pacientes) en el grupo placebo tuvieron un desenlace pobre, con un beneficio absoluto del 7% y una reducción del riesgo relativo (RRR) de 38% en el grupo de la nadroparina, una diferencia que no alcanzó significancia estadística. Hubieron dos muertes menos en el grupo de la nadroparina (dos vs. cuatro) y ninguna nueva hemorragia cerebral sintomática. También hubo dos veces más pacientes con hipertensión intracraneal aislada en el grupo placebo (28% vs. 13%) que con el grupo de la nadroparina.⁵⁹

Un análisis combinado de estos dos estudios menciona que el tratamiento con heparina no fraccionada o de bajo peso molecular es segura y parece ser efectiva para mejorar el pronóstico funcional de los pacientes, pero por el tamaño de los estudios no se alcanza significancia estadística. Se recomienda el juicio clínico para las decisiones individuales.⁶⁰

Después de usar heparina, se recomienda continuar con AO. El valor de INR meta se sugiere entre 2.0 y 3.0. El tiempo por el que debe continuarse la anticoagulación no se conoce con precisión y no hay ensayos aleatorizados que aborden éste tema. Diferentes guías de tratamiento recomiendan prolongar el uso de anticoagulante por tres meses si la trombosis fue secundaria a un factor transitorio (i.e. embarazo), 6-12 meses si es idiopática o por estado protrombótico "leve" y en forma indefinida en pacientes con trombofilia "severa".^{30,60}

RECOMENDACIONES

B En pacientes con trombosis venosa cerebral se sugiere anticoagulación con heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular en la etapa aguda.

C Posterior a la etapa aguda, debe ofrecerse anticoagulación oral con rangos de INR entre 2 y 3.

C Se recomienda prolongar el uso de anticoagulante por 3 meses si la trombosis fue secundaria a un factor transitorio (i.e. embarazo), 6-12 meses si es idiopática y en forma indefinida en pacientes con trombofilia "severa".

REFERENCIAS

1. Cardiogenic brain embolismo: the second report of cerebral embolism Task Force. *Arch Neurol* 1989; 46: 727-41.
2. Brodelick JP, Phillips SJ, O'Fallon M, Frey W JP. Relationship of cardiac disease to stroke occurrence, recurrence and mortality. *Stroke* 1992; 23: 1250-6.
3. Albers G, Amarenco P, Easton D. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy for Ischemic Stroke. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and thrombolytic Therapy. *CHEST* 2004; 126: 483S-4851S.
4. Algra A, Schryver E, Van Gijn J. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing further vascular events after transient ischemic attack or minor stroke of presumed arterial origin. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 4, 2009.
5. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, Kistler JP, Albers GW, Pettigrew LC, Adams HP Jr, Jackson CM, Pullicino P, for the Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study Group. (WARSS). A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001; 345:1444-51.
6. Marc I. Chimowitz, Michael J. Lynn, Harriet Howlett-Smith, et al. Comparison of Warfarin and Aspirin for Symptomatic Intracranial Arterial Stenosis. *N Engl J Med* 2005; 352: 1305-16.
7. Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, et al. Medium intensity oral anticoagulants versus aspirin after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): a randomized controlled trial. *Lancet Neurol* 2007; 6(2):115-24.
8. Nedeltchev K, Aufder Maur T, Georgiadis D, et al. Ischemic stroke in young adults: predictors of outcome and recurrence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 2191-5.
9. Markus H. Antiplatelet therapy vs. anticoagulation in cervical artery dissection: rationale and design of the Cervical Artery Dissection in Stroke Study (CADISS). Cervical Artery Dissection in Stroke Study Trial Investigators. *Int J Stroke* 2007; 2(4): 292-6.
10. Lyrer P, Engelter S. Antithrombotic drugs for carotid artery dissection. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 3: CD000255.
11. Menon R, Kerry S, Norris JW, Markus HS. Treatment of cervical artery dissection: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 1122-7.
12. Georgiadis D, Arnold M, von Buedingen HC, Valko P, Sarikaya H, Rousson V, Mattle HP, Baumgartner RW. Aspirin vs anticoagulation in carotid artery dissection: a study of 298 patients. *Neurology* 2009; 72: 1810-15.
13. Schievink WI. The treatment of spontaneous carotid and vertebral artery dissections. *Curr Opin Cardiol* 2000; 15: 316-21.
14. Engelter ST, Brandt T, Debette S, et al. Antiplatelets versus anticoagulation in cervical artery dissection. *Stroke* 2007; 38: 2605-11.
15. Droste DW, Junker K, Stogbauer F, Lowens S, et al. Clinically silent circulating microemboli in 20 patients with carotid or vertebral artery dissection. *Cerebrovasc Dis* 2001; 12: 181-5.
16. Metso TM, Metso AJ, Helenius J, Haapaniemi E, Salonen O, Porrás M, et al. Prognosis and safety of anticoagulation in intracranial artery dissections in adults. *Stroke* 2007; 38: 1837-42.
17. Engelter ST, Brandt T, Debette S, et al. Antiplatelets versus anticoagulation in cervical artery dissection. *Stroke* 2007; 38: 2605-11.
18. Aznar J, Mira Y, Vaya A, et al. Factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations in young adults with cryptogenic ischemic stroke. *Thromb Haemost.* 2004; 91: 1031-4.
19. Madonna P, de Stefano V, Coppola A, Cirillo F, Cerbone AM, Orefice G, Di Minno G. Hyperhomocysteinemia and other inherited prothrombotic conditions in young adults with a history of ischemic stroke. *Stroke.* 2002; 33: 51-6.
20. Casas JP, Hingorani AD, Bautista LE, Sharma P. Meta-analysis of genetic studies in ischemic stroke: thirty-two genes involving approximately 18,000 cases and 58,000 controls. *Arch Neurol* 2004; 61: 1652-61.
21. Kim RJ, Becker RC. Association between factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations and events of the arterial circulatory system: a meta-analysis of published studies. *Am Heart J* 2003; 146: 948-57.
22. Hyers TM, Agnely G, Hull RD, Morris TA, Samarma M, Tapson V, Weg JG. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2001; 119(Supl. 1): 176S-193S.
23. Levine SR, Brey RL, Tilley BC. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *JAMA* 2004; 291: 576-84.
24. Cervera R, Boffa MC, et al. The Euro-Phospholipid project: epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe. *Lupus* 2009; 18: 889-93.
25. Kittner SJ, Gorelick PB. Antiphospholipid antibodies and stroke: an epidemiological perspective. *Stroke.* 1992; 23 (Suppl.): I-19-I-22.
26. Levine SR, Brey RL, Sawaya KL, Salowich-Palm L, Kokkinos J, Kostrzema B, Perry M, Havstad S, Carey J. Recurrent stroke and thrombo-occlusive events in the antiphospholipid syndrome. *Ann Neurol.* 1995; 38: 119-24.
27. Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 2003; 349: 1133-8.
28. Levine SR, Brey RL, Tilley BC, Thompson JL, Sacco RL, Sciacca RR, Murphy A, Lu Y, Costigan TM, Rhine Levin B, for the APASS investigators. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *JAMA* 2004; 291: 576-84.
29. Low molecular weight heparinoid, ORG10172 (danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. The Publications Committee for the Trial of ORG10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. *JAMA* 1998; 279: 1265-72.
30. Sacco R, Adams R, Albers G. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack; American Heart Association/American Stroke Association Council on stroke. *Stroke* 2006; 37: 577-617.
31. Goldstein M, Barnett HJM, Orgogozo JM, Sartorius N, Symon L, Vereshchagin NV. Stroke-1989: Recommendations on stroke prevention, diagnosis, and therapy. Report of the WHO Task Force on Stroke and Other Cerebrovascular Disorders. *Stroke* 1989; 20: 1407-31.
32. Lip GYH, Lim HS. Atrial fibrillation and stroke prevention. *Lancet Neurol* 2007; 6: 981-93
33. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 1994; 154: 1449-57.
34. Aguilar MI, Hart R. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and history of stroke or transient isquemic attacks. *Cochrane database Syst Rev* 2005; 3: CD001927.
35. Singer DE, Chang Y, Fang MC, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, Go AS. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2009; 151: 297-305.
36. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet* 1993; 342: 1255-62.
37. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have non-valvular atrial fi brillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857-67.

38. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 14; 360(20): 2066-78.
39. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet* 1996; 348: 633-8.
40. Gage BF, Waterman AD, Shannon W. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke. Results from the national registry of atrial fibrillation. *JAMA*. 2001; 285: 2864-70.
41. Loh E, Sutton MS, Wun CC. Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 336: 251-7.
42. Pfeffer MA. The Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) study: rationale and perspective. *Herz* 1993; 18(Suppl. 1): 430-5.
43. Cleland JG, Findlay I, Jafri S, et al. The Warfarin/Aspirin Study in Heart failure (WASH): a randomized trial comparing antithrombotic strategies for patients with heart failure. *Am Heart J* 2004; 148: 157-64.
44. Group SR. Effect of long-term oral anticoagulant treatment on mortality and cardiovascular morbidity after myocardial infarction: Anticoagulants in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis (ASPECT) Research Group. *Lancet* 1994; 343: 499-503.
45. Loh E, Sutton MS, Wun CC, Rouleau JL, Flaker GC, Gottlieb SS, Lamas GA, Moye LA, Goldhaber SZ, Pfeffer MA. Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 336: 251-7.
46. Sun J, Davidson MJ, Lamy A, Eikelboom JW. Antithrombotic management of patients with prosthetic heart valves: current evidence and future trends. *Lancet* 2009; 374: 565-71.
47. Hanson MR, Hodgman JR, Conomy JP. A study of stroke associated with prolapsed mitral valve. *Neurology* 1978; 23: 341.
48. Dale J, Myhre E, Storstein O, Stormorken H, Efskind L. Prevention of arterial thromboembolism with acetylsalicylic acid: a controlled clinical study in patients with aortic ball valves. *Am Heart J* 1977; 94: 101-11.
49. Bonow RO, Carabello B, de Leon AC Jr, Edmunds LH Jr, Fedderly BJ, Freed MD, Gaasch WH, McKay CR, Nishimura RA, O'Gara PT, O'Rourke RA, Rahimtoola SH, Ritchie JL, Cheitlin MD, Eagle KA, Gardner TJ, Garson A Jr, Gibbons RJ, Russell RO, Ryan TJ, Smith SC Jr. Guidelines for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Valvular Heart Disease). *Circulation* 1998; 98: 1949-84.
50. Lechat P, Mas JL, Lascault G. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med* 1988; 318: 1148-52.
51. Mas JL, Zuber M. Recurrent cerebrovascular events in patients with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both and cryptogenic stroke or transient ischemic attack: French Study Group on Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm. *Am Heart J* 1995; 130: 1083-8
52. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP, for the PFO in Cryptogenic Stroke Study (PICSS) Investigators. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation* 2002; 105: 2625-31.
53. Rodriguez CJ, Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP, for the PICSS Investigators. Race-ethnic differences in patent foramen ovale, atrial septal aneurysm and right atrial anatomy among ischemic stroke patients. *Stroke*. 2003; 34: 2097-102.
54. Khairy P O'Donnell CP, Landzberg, M. Transcatheter Closure versus Medical Therapy of Patent Foramen Ovale and Presumed Paradoxical Thromboemboli. A Systematic Review. *Ann Inter Med* 2003; 139: 753-60.
55. Almekhafi MA, Wilton SB, Rabi DM, Ghali WA, Lorenzetti WA, Hill MD. Recurrent cerebral ischemia in medically treated patent foramen ovale. A meta-analysis. *Neurology* 2009; 73: 89-97.
56. Bousser MG. Cerebral venous thrombosis—a review of 38 cases. *Stroke* 1985; 16: 199-213.
57. Einhaupl KM. Heparin treatment in sinus venous thrombosis. *Lancet* 1991; 338: 597-600.
58. de Bruijn SF, Stam J. Randomized, placebo-controlled trial of anticoagulant treatment with low-molecular-weight heparin for cerebral sinus thrombosis. *Stroke* 1999; 30: 484-8.
59. Stam JS, de Bruijn S, deVeber G. Anticoagulation for cerebral sinus thrombosis. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2002, DOI: 10.1002/14651858.CD002005.
60. Einhaupl K. EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis. *Eur J Neurol* 2006; 13(6): 553-9.

Reimpresos:

Dr. Antonio Arauz

Clínica de Enfermedad Vascular Cerebral
 Instituto Nacional de Neurología y
 Neurocirugía Manuel Velasco Suárez
 Insurgentes Sur 3877,
 Col. La Fama,
 14269, México, D.F.
 Tel.: 5606.3822 ext.: 446
 Correo electrónico: arauzg@prodigy.net.mx