

TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO COMBINADO: CONTROVERSIAS

Sumario

- INTRODUCCIÓN
- PREVENCIÓN PRIMARIA EN PACIENTES DE ALTO RIESGO CARDIOVASCULAR
- PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR
- PREVENCIÓN SECUNDARIA DEL ICTUS ISQUÉMICO
- RIESGO HEMORRÁGICO DEL TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO COMBINADO
- RECOMENDACIONES CLÍNICAS DE DOBLE ANTIAGREGACIÓN

INTRODUCCIÓN

La enfermedad aterotrombótica (coronaria, cerebrovascular y de la circulación arterial periférica) es la causa más frecuente de muerte y de discapacidad en todo el mundo. En nuestro país la primera causa de muerte entre los varones es la enfermedad coronaria y entre las mujeres la enfermedad cerebrovascular. Su prevención y tratamiento constituyen, por tanto, una auténtica prioridad, siendo los antiagregantes plaquetarios uno de los pilares fundamentales del tratamiento farmacológico de estos pacientes¹.

La evidencia sobre el beneficio del tratamiento con AAS en la prevención secundaria de las complicaciones cardiovasculares y en la prevención primaria en poblaciones de alto riesgo es sólida, tal y como se señalaba en un número previo de INFAC². No obstante, algunos pacientes siguen presentando episodios trombóticos a pesar del tratamiento con AAS u otros antiagregantes, como clopidogrel. El hecho de que los distintos antiagregantes actúen a diferentes niveles de la agregación plaquetaria, además de la variabilidad interindividual en la respuesta a dichos fármacos, ha llevado a plantear que la combinación de antiagregantes podría ser más beneficiosa que cualquiera de ellos por separado. Por ello, en los últimos años se han puesto en marcha estudios para evaluar la eficacia de la doble antiagregación, así como del tratamiento combinado con anticoagulantes orales y antiagregantes.

El boletín INFAC es una publicación mensual que se distribuye gratuitamente a las y los profesionales sanitarios de la CAPV. El objetivo de este boletín es la promoción del uso racional del medicamento para obtener un mejor estado de salud de la población

Existen situaciones clínicas en las que los resultados de los estudios realizados apoyan claramente la utilización de la doble antiagregación con AAS y clopidogrel para la prevención de eventos aterotrombóticos, principalmente en la enfermedad coronaria^{1,3}:

- **Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST).** Se recomienda la utilización de la doble antiagregación con AAS y clopidogrel hasta los 12 meses, continuando posteriormente con AAS indefinidamente.
- **Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCACEST) en pacientes con revascularización con fibrinolíticos.** La doble antiagregación con AAS y clopidogrel debe iniciarse lo antes posible después de que comiencen los primeros síntomas y continuarse durante al menos cuatro semanas. No se ha estudiado el beneficio de la combinación más allá de las cuatro semanas.
- **Intervenciones coronarias percutáneas (ICP).** Se recomienda la doble antiagregación con AAS y clopidogrel para la prevención de eventos trombóticos tras la implantación de stents coronarios. En el caso de implantación de stent convencional, se debe continuar la doble antiagregación durante 3-4 semanas. Tras la implantación de stent recubierto de fármaco inmunosupresor se considera adecuada la doble antiagregación prolongada durante al menos 6 meses, e incluso hasta los 12 meses si no hay alto riesgo de sangrado. En ambos casos, continuar posteriormente con AAS indefinidamente.

En este número revisaremos la evidencia disponible sobre el tratamiento antiagregante/antitrombótico combinado, centrándonos en aquellas situaciones en las que su uso es más controvertido.

PREVENCIÓN PRIMARIA EN PACIENTES DE ALTO RIESGO CARDIOVASCULAR

Tratamiento recomendado

Se recomienda el uso de AAS a dosis bajas (75-162 mg/día) en prevención primaria en los pacientes cuyo riesgo de sufrir complicaciones cardiovasculares es alto o muy alto¹⁻².

Evidencias respecto a la doble antiagregación

Recientemente se ha publicado el estudio CHARISMA⁴, diseñado para valorar la eficacia y seguridad de la combinación AAS+clopidogrel frente a AAS en la prevención de eventos aterotrombóticos en población de alto riesgo cardiovascular. Se incluyeron tanto pacientes con complicaciones cardiovasculares (78%; subgrupo de pacientes "asintomáticos": prevención secundaria) como pacientes con múltiples factores de riesgo cardiovascular, pero sin enfermedad cardiovascular (subgrupo de pacientes "asintomáticos": prevención primaria). Se trata de un estudio doble ciego en el que se aleatorizaron 15.603 pacientes (media de edad 64 años, 30% mujeres) a recibir AAS a dosis bajas (75-162 mg/día) o AAS a dosis bajas+clopidogrel (75 mg/día), con un seguimiento medio de 28 meses. No hubo diferencias en la proporción de pacientes que sufrieron un evento principal (agregado de IAM, ictus o muerte de ori-

gen cardiovascular): AAS+clopidogrel 6,8% vs AAS 7,3% (RR 0,93 IC95%: 0,83-1,05; p=0,22). Tampoco hubo diferencias en la proporción de sangrados graves, aunque se observó un aumento en el riesgo de sangrado moderado (definido como sangrado que requiere transfusión) con la asociación.

Se realizó un análisis de subgrupos, definido previamente en el estudio, acerca del cual los propios autores recomiendan cautela a la hora de extraer conclusiones por los sesgos inherentes a este tipo de análisis. El porcentaje de pacientes asintomáticos que sufrió un evento principal fue del 6,6% con AAS+clopidogrel y del 5,5% con AAS, con un RR de 1,2 (IC95%: 0,91-1,59; p=0,20). La combinación AAS+clopidogrel aumentó el riesgo de muerte de origen vascular (3,9% vs 2,2%, p=0,01; NNH de 59 en 28 meses) y de muerte por todas las causas (5,4% vs 3,8%, p=0,04, NNH de 63 en 28 meses).

Los resultados obtenidos en el total de los pacientes del estudio CHARISMA no apoyan el uso de la combinación AAS+clopidogrel, lo que hace que se siga recomendando la utilización de AAS a dosis bajas para la prevención primaria de las complicaciones cardiovasculares^{2,5}.

PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR (FA) NO VALVULAR (CRÓNICA O PAROXÍSTICA)

Tratamiento recomendado

La anticoagulación es el tratamiento más eficaz para la prevención del accidente cerebrovascular agudo (ACVA) en pacientes con FA⁶⁻⁹. Las últimas actualizaciones de las Guías de manejo de la FA basan sus recomendaciones de tratamiento anticoagulante o antiagregante para la prevención del tromboembolismo en el riesgo de ACVA, riesgo de sangrado y en la relación beneficio/riesgo para el paciente⁶⁻⁸. A continuación se resumen las recomendaciones de la Guía consensuada por las Sociedades Americana y Europea de Cardiología (ACC, AHA y ESC)⁷:

Se recomienda la terapia anticoagulante oral (TAO) (INR 2,0-3,0) en pacientes:

- con un factor de riesgo elevado de tromboembolismo: antecedentes de ACVA, de ataque isquémico transitorio (AIT) o embolismo sistémico, pacientes con estenosis mitral o con prótesis cardiacas valvulares.
- con 2 ó más factores de riesgo moderado de tromboembolismo: edad igual o superior a 75 años, hipertensión, insuficiencia cardiaca, hipertrofia ventricular izquierda (fracción de eyección menor del 35%) o diabetes mellitus.

Considerar terapia antitrombótica, bien sea con anticoagulantes bien con AAS, en pacientes:

- con sólo un factor de riesgo moderado de tromboembolismo. En esta situación habrá que tener en cuenta el riesgo de complicaciones hemorrágicas, la posibilidad de seguimiento/control seguro del tratamiento anticoagulante y las preferencias del paciente.
- con uno o más de los siguientes factores de riesgo menos validados de tromboembolismo: ser mujer, edad de 65 a 74 años, enfermedad coronaria o tirotoxicosis.

Se recomienda el tratamiento antiagregante con AAS (81-325 mg/día) en pacientes:

- sin ninguno de los factores de riesgo de tromboembolismo indicados en los apartados anteriores.
- con contraindicación a la TAO.

Un reciente metaanálisis⁹, que analiza 29 ensayos clínicos con un total de 28.044 pacientes con FA no valvular (media de edad 71 años), confirma la mayor eficacia de la TAO con respecto al tratamiento antiagregante plaquetario, en la reducción de ACVA (isquémico y hemorrágico). La reducción del riesgo relativo de ACVA frente a placebo, con warfarina fue del 64% (IC95%: 49%-74%) y con el conjunto de antiagregantes del 22% (IC95%: 6%-35%). El NNT de warfarina frente al tratamiento antiagregante en prevención primaria fue de 81 y de 24 en prevención secundaria, para un periodo de un año. Esto significa que por cada 81 pacientes con FA, sin ACVA ni AIT previo, que tratemos con warfarina en lugar de con un antiagregante durante un año se evita un nuevo caso de ACVA. En prevención secundaria, por cada 24 pacientes tratados con warfarina en lugar de con un antiagregante se evita un nuevo caso de ACVA.

Evidencias respecto a la doble antiagregación con AAS+clopidogrel

La información disponible con respecto al uso de la doble antiagregación vs la TAO en la prevención del tromboembolismo en la FA es muy limitada.

Recientemente se ha publicado el estudio ACTIVE W¹⁰ en el que se compara la asociación de AAS (75-150 mg/día) +clopidogrel (75 mg/día) frente a la TAO (ajustada a INR 2,0-3,0) en 6.706 **pacientes con FA con moderado o alto riesgo tromboembólico** (el 15% de los pacientes había sufrido ACVA o AIT previos, el 17% IAM previo y el 28% presentaba enfermedad coronaria). El estudio fue interrumpido antes de lo previsto, tras una media de seguimiento de 15 meses, debido a que **se encontró un aumento significativo del riesgo de complicaciones cardiovasculares mayores y de sangrado con la asociación de antiagregantes con respecto a la TAO**. La incidencia de la variable principal compuesta (agregado de ACVA, embolia sistémica excepto en el SNC, IAM o muerte por causa vascular) fue del 3,9% por año con la TAO y del 5,6% por año con la asociación de antiagregantes, con un RR de 1,44 (IC95%: 1,18-1,76; NNH 47). La incidencia global de sangrado fue del 13,21% por año con la TAO y del 15,40% por año con la asociación de antiagregantes, con un RR de 1,21 (IC95%: 1,08-1,35; NNH 35). No obstante, la incidencia de sangrados mayores fue similar (2,21% por año con la TAO y 2,42% por año con la asociación).

Los resultados del estudio ACTIVE W, refuerzan el uso de la TAO en pacientes con FA con alto riesgo de sufrir ACVA, descartando la asociación de AAS+clopidogrel como alternativa en estos pacientes.

Además, por el momento, no hay evidencia disponible para apoyar el uso de clopidogrel solo, o la asociación AAS+clopidogrel como alternativa a la AAS en pacientes con FA

con bajo riesgo de sufrir ACVA o cuando la TAO esté contraindicada. En este sentido, continúa en marcha el estudio ACTIVE A, cuyo objetivo es comparar la asociación AAS +clopidogrel frente a AAS en pacientes con contraindicación para la TAO o con incapacidad para llevarla a cabo.

Evidencias respecto a la asociación anticoagulación-antiagregación

En la población general de pacientes con FA no valvular, la evidencia sugiere que la terapia combinada con anticoagulantes y antiagregantes no reduce la incidencia de ACVA o tromboembolismo en comparación con la anticoagulación sola, y que puede aumentar la incidencia de sangrado. De hecho, las distintas Guías de Práctica Clínica no recomiendan dicha asociación en esta situación⁶⁻⁸. No obstante, no está claro si puede haber determinados subgrupos de pacientes con FA que se puedan beneficiar de esta asociación, como podrían ser los pacientes con FA con IAM previo o stent implantado⁹. La Guía de la ACC, AHA y ESC⁷ sugiere la posibilidad de utilizar la asociación de anticoagulantes y antiagregantes para la prevención de eventos isquémicos cardiacos en pacientes con FA tras una ICP o cirugía de revascularización; no obstante, indica que este tipo de estrategia no ha sido evaluada adecuadamente y que está asociada a un mayor riesgo de sangrado.

Una reciente revisión sistemática y metaanálisis correspondiente¹¹, que incluye 10 ensayos clínicos (4.180 pacientes) con al menos 3 meses de seguimiento, ha comparado la combinación AAS (dosis más frecuente: 75-300 mg/día) +warfarina frente a warfarina sola. Se incluyeron pacientes con prótesis valvulares mecánicas (5 estudios), con FA (dos estudios), con enfermedad coronaria (dos estudios) y de alto riesgo cardiovascular en prevención primaria (un estudio). Se observó una reducción significativa en la variable principal (agregado de IAM, angina inestable que requiere hospitalización, ACVA, AIT o embolismo sistémico) con la combinación AAS+warfarina frente a warfarina sola (6,3% vs 8,8%; OR 0,66, IC95%: 0,52-0,84; NNT de 40), pero no en la mortalidad por todas las causas (6,7% para ambos; OR 0,98, IC95%: 0,77-1,25). Hubo mayor incidencia de sangrados mayores con la combinación que con warfarina sola (3,8% vs 2,8%; OR 1,43, IC95%: 1,00-2,02; p=0,05). El análisis de subgrupos sólo mostró beneficio en la variable principal para la asociación en el subgrupo de pacientes con prótesis valvulares mecánicas, mostrando un riesgo de sangrado mayor, similar al del análisis global.

La revisión anterior reafirma la necesidad de valorar los beneficios en la reducción del tromboembolismo frente al riesgo aumentado de sangrado con la asociación AAS+ warfarina.

PREVENCIÓN SECUNDARIA DEL ICTUS ISQUÉMICO

Tratamiento recomendado

El tratamiento de elección en la prevención secundaria del ictus isquémico de origen no cardioembólico o del AIT, es AAS a dosis de 100-300 mg/día. En el estudio CAPRIE, clopidogrel fue sólo marginalmente superior a AAS, por lo que no se considera la opción más coste-efectiva y estaría indicado en pacientes que no toleren AAS^{2,5}. En el caso del ictus de origen cardioembólico, está indicada la TAO (ajustada a INR 2,0-3,0).

Evidencias respecto a la doble antiagregación con AAS+clopidogrel

En el estudio MATCH¹², de 18 meses de seguimiento, realizado en pacientes que habían sufrido ACVA o AIT reciente (últimos 3 meses), y con al menos un factor de riesgo adicional, se comparó el tratamiento con la combinación AAS+clopidogrel respecto a clopidogrel solo. La reducción del riesgo de sufrir un evento ateroesclerótico no fue significativa y aumentaron las complicaciones hemorrágicas, por lo que no se recomendaba la asociación en la prevención secundaria del ACVA isquémico. No se ha publicado posteriormente ningún otro estudio que evalúe esta asociación específicamente en pacientes con ictus.

En el estudio CHARISMA⁴, comentado en el apartado de prevención primaria de pacientes de alto riesgo cardiovascular, se incluyó un 35% de pacientes que habían sufrido un ictus o un AIT en los 5 años previos. Como se ha señalado, la proporción de pacientes del estudio que sufrió un evento principal fue similar en ambas ramas y no hubo diferencias en la proporción de sangrados graves, aunque se observó un aumento en el riesgo de sangrado moderado con la asociación.

Existe cada vez mayor evidencia que apunta a que la asociación de AAS+clopidogrel no ofrece beneficios en la prevención del ictus en relación a cada uno por separado y que aumenta sustancialmente el riesgo de complicaciones hemorrágicas, por lo que no se recomienda su uso en esta indicación^{13,14}.

Evidencias respecto a la doble antiagregación con AAS+dipiridamol de liberación retardada (DPLR)

Hay que señalar que la información de los ensayos aquí mencionados proviene de dipiridamol de liberación retardada (Aggrenox® o Asasantin Retard®), no comercializado en España. La presentación de dipiridamol aquí dispo-

nible (Persantin®) es de liberación inmediata. La asociación de dipiridamol de liberación inmediata+AAS en estudios previos de pequeño tamaño no obtuvo resultados favorables respecto a AAS^{13,15}.

El estudio ESPS-2¹⁵, publicado en 1996, comparó la asociación DPLR (400 mg/día) +AAS (50 mg/día) vs AAS (50 mg/día) vs DPLR (400 mg/día) vs placebo en 6.602 pacientes que habían sufrido un ictus o un AIT en los tres meses previos, con un seguimiento de dos años. Las variables de resultado principales fueron ictus, muerte y el agregado de ictus o muerte. Todos los grupos redujeron la incidencia de ictus respecto a placebo (RRR para DPLR +AAS 37%, para AAS 18% y para DPLR 16,3%). La asociación DPLR+AAS redujo de forma significativa el riesgo de ictus respecto a cada uno de los fármacos por separado: AAS (9,9% vs 12,9%; RAR 2,9%) y DPLR (9,9% vs 13,2%; RAR 3,26%). Ninguno de los tratamientos redujo significativamente el riesgo de muerte. No hubo diferencias en la incidencia de sangrado entre la asociación y AAS solo.

Recientemente, el estudio ESPRIT¹⁶, aleatorizado y abierto, ha comparado la asociación DPLR (400 mg/día)+AAS (30-325 mg/día) frente a AAS en 2.739 pacientes que habían sufrido un ictus o un AIT en los 6 meses previos, con un seguimiento medio de 3,5 años. La variable de resultado principal fue un agregado de muerte por causa vascular, ictus no fatal, IAM no fatal o sangrado mayor. En el grupo tratado con la asociación, hubo menos eventos: 13% vs 16% (HR 0,80, IC95%: 0,66- 0,98). El beneficio absoluto fue pequeño: la reducción absoluta del riesgo fue del 1% al año, lo que supone un NNT de 104. La tasa de abandonos fue más alta en el grupo de la asociación (34% vs 13%), fundamentalmente por cefalea.

En base a estos estudios, NICE¹⁷ recomienda el uso de esta asociación, durante 2 años tras el evento más reciente, en pacientes que han tenido un ictus isquémico o un AIT, continuando después sólo con AAS a dosis bajas.

Está en marcha el estudio PRoFESS¹⁸, que incluye la comparación de la eficacia y seguridad de la asociación DPLR+AAS frente a clopidogrel, en pacientes que han sufrido un ictus isquémico reciente.

Los resultados de los estudios ESPS-2 y ESPRIT apuntan a que la asociación AAS + DPLR parece ser superior a AAS, en la prevención secundaria del ictus isquémico. No obstante, esta opción no está disponible en nuestro medio.

RIESGO HEMORRÁGICO DEL TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO COMBINADO^{19,20}

Los fármacos antitrombóticos (anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios) incrementan el riesgo de sangrado. De hecho, se recomienda la valoración del riesgo hemorrágico en los pacientes en los que se van a iniciar dichos tratamientos, poniendo particular atención en los pacientes de alto riesgo hemorrágico.

El beneficio del tratamiento antiagregante combinado, a corto-medio plazo, en pacientes con riesgo moderado-alto de presentar un evento vascular oclusivo es claramente superior al riesgo de complicaciones hemorrágicas mayores (principalmente digestivas) que comporta su uso. Así sucede en el síndrome coronario agudo con o sin elevación del segmento ST.

El beneficio del tratamiento antiagregante combinado (AAS+ clopidogrel) en los escenarios clínicos de prevención primaria en pacientes de alto riesgo de complicaciones cardiovasculares, fibrilación auricular y prevención secundaria del ACVA no superaría el exceso de riesgo de sangrado al que se ha asociado, durante periodos de tratamiento más prolongados que en los escenarios del síndrome coronario agudo. La asociación de AAS+dipiridamol no se ha asociado a aumento

de sangrado respecto a AAS en los estudios ESPS-2 y ESPRIT.

Recientemente (septiembre de 2006) se ha publicado un estudio de casos y controles¹⁹, realizado en población danesa, para evaluar el riesgo de sangrado digestivo grave con antitrombóticos, solos o en combinación. El uso de cada fármaco por separado (AAS, clopidogrel, dipiridamol y warfarina) se asoció con un riesgo de sangrado alrededor del doble que en los controles. El riesgo fue aún mayor con la combinación de dos fármacos: 7 veces superior con la combinación de clopidogrel + AAS y 5 veces superior con la de warfarina + AAS. A pesar de sus limitaciones el estudio apunta a que las asociaciones de antiagregantes sólo deberían utilizarse en condiciones en las que el beneficio supere el aumento en el riesgo de sangrado, y sólo durante un tiempo limitado.

RECOMENDACIONES CLÍNICAS DE DOBLE ANTIAGREGACIÓN^{1,3}

La evidencia disponible en la actualidad muestra importantes diferencias en el beneficio de la asociación de antiagregantes, en función del territorio vascular afectado y el momento del abordaje de la enfermedad. Así, la asociación de antiagregantes en los síndromes coronarios agudos y en la implantación de stents coronarios está claramente establecida. Por el contrario, en la enfermedad crónica se desaconseja su uso, ya que aumenta el riesgo de hemorragia sin ofrecer un mayor beneficio que el tratamiento antiagregante simple.

Situación clínica	Recomendación de doble antiagregación	
• Prevención primaria en pacientes de alto riesgo cardiovascular	NO	
• Fibrilación auricular no valvular	NO	
• Prevención secundaria ictus isquémico		
– Fase aguda	NO	
– Fase estable	SI	DPLR+AAS durante dos años, luego continuar con AAS solo
• Prevención secundaria enfermedad coronaria		
– Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST)	SI	* AAS (dosis no mayores de 100 mg/día)+clopidogrel (75 mg/día) durante 12 meses, luego continuar con AAS solo
– Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCACEST)	SI	* AAS (75-162 mg/día) +clopidogrel (75 mg/día); iniciar el tratamiento lo antes posible después de comenzar los síntomas y continuarlo durante al menos 4 semanas. Luego continuar con AAS solo
– Intervención coronaria percutánea (ICP)		
– ICP con stent convencional	SI	* AAS (325 mg/día)+clopidogrel (75 mg/día) durante 3-4 semanas, luego AAS indefinido (75-162 mg/día)
– ICP con stent liberador fármaco inmunosupresor	SI	* AAS (325 mg/día)+clopidogrel (75 mg/día) durante periodos prolongados (6-12 meses), luego AAS indefinido (75-162 mg/día)

* Se administra una dosis de carga de clopidogrel previa a la doble antiagregación de mantenimiento
DPLR: dipiridamol de liberación retardada (no comercializado en España); AAS: ácido acetilsalicílico

BIBLIOGRAFÍA

- López R, Herrero J, Suárez C. Asociación de antiagregantes, ¿cuándo y cómo? *Med Clin (Barc)*. 2007;128(10):383-9.
- Anónimo. Antiagregación en atención primaria. Respondiendo a preguntas. *INFAC*. 2004;12(7):29-34.
- Grines CL, Bonow RO, Casey DE, Gardner TJ, Lockhart PB, Moliterno DJ, O'Gara P, Whitlow P. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents. A science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:734-9.
- Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al, for the CHARISMA Investigators. Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events. *N Engl J Med*. 2006;354(16): 1706-17.
- Anónimo. Prescribing antiplatelet drugs in primary care. *MeReC Bulletin*. 2005;15(6):21-4.
- Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Go AS, Halperin JL and Manning WJ. Antithrombotic therapy in Atrial Fibrillation: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic therapy. *Chest*. 2004;126;429S-456S.
- Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(4):e149-246.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Atrial fibrillation. The management of atrial fibrillation. *NICE Clinical Guideline* 36. June 2006.
- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146:857-67.
- The ACTIVE Writing Group on behalf of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367:1903-12.
- Dentali F, Douketis JD, Lim W, Crowther M. Combined Aspirin-Oral Anticoagulant Therapy Compared With Oral Anticoagulant therapy Alone Among Patients at Risk for Cardiovascular Disease. *Arch Intern Med*. 2007;167:117-24.
- Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:331-37.
- Cucchiara B, Messé SR. Antiplatelet therapy for secondary prevention of stroke. *UpToDate*; 2007.
- Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. *Stroke*. 2006; 37:577-617.
- Diener H, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European stroke prevention study, 2 (ESPS-2): dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci*. 1996;143:1-13.
- ESPRIT study group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367:1665-73.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Clopidogrel and modified-release dipyridamole in the prevention of occlusive vascular events. *NICE Technology Appraisal Guidance* 90. May 2005.
- PRoFESS. *Clinicaltrials.gov*. <http://www.clinicaltrials.gov>
- Hallas J, Dall M, Andries A, Andersen BS, Aalykke C, Hansen JM, et al. Use of single and combined antithrombotic therapy and the risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ*. 2006;333:726-30.
- National Prescribing Centre. Combination antithrombotics: are the benefits worth the bleeding risk? *MeReC Rapid Review*. October 2006. Issue N°3.

Fecha de revisión bibliográfica: JUNIO 2007

Se recuerda la importancia de notificar los efectos adversos a la Unidad de Farmacovigilancia
Teléfono 94 400 7070 · Fax 94 400 7103 · correo-e: farmacovigilancia@osakidetza.net

Galdera, iradokizun edo parte-hartze lanak nori zuzendu / Para consultas, sugerencias y aportaciones dirigirse a: zure komarkako farmazialaria / el farmacéutico de su comarca o CEVIME/MIEZ - tel. 945 01 92 66 - E-mail: cevime-san@ej-gv.es

Idazkuntza Batzordea / Consejo de Redacción: José Ramón Agirrezabala, Iñigo Aizpuru, Miren Albizuri, Iciar Alfonso, María Armendáriz, Sergio Barrondo, Arrate Bengoa, Arritxu Etxeberria, Julia Fernández, Susana Fernández, Ana Isabel Giménez, Juan José Iglesias, Josune Iribar, Jesús Iturralde, Nekane Jaio, Gemma Larbide, Itxasne Lekue, M^a José López, Javier Martínez, Carmela Mozo, Elena Olloqueigi, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Elena Valverde.



Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

ISSN: 1575054-X · D.L.: BI-587-99