



## TEMA-2017: Actualidad en el uso de la terapia dual de antiagregación plaquetaria con aspirina y clopidogrel en el manejo agudo de enfermedad cerebrovascular



*Hospital San Juan de Dios. San José, Costa Rica. Fundado en 1845*

**ISSN  
2215-  
2741**

Recibido: 10/05/2017  
Aceptado: 15/06/2017

Carlos Mario Sequeira Quesada<sup>1</sup>  
José David Villegas Reyes<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medico Cirujano General. Graduado de la Universidad de Costa Rica. [Carlossq24@hotmail.com](mailto:Carlossq24@hotmail.com)

<sup>2</sup>Medico Residente en la Especialidad de Neurología. Hospital México y Hospital Calderón Guardia.

### RESUMEN

La enfermedad cerebrovascular es una causa líder a nivel mundial de muerte y discapacidad. Un aspecto clave en su abordaje es la prevención secundaria, posterior a la ocurrencia de un ataque isquémico transitorio o un ataque cerebral tipo isquémico. En los pacientes no candidatos a trombolisis, este será el principal abordaje terapéutico a realizar. Las guías tanto nacionales como internacionales incluyen en sus recomendaciones únicamente la monoterapia con aspirina, sin embargo, estudios recientes afirman que la terapia dual con clopidogrel y aspirina iniciadas a las 12 horas posterior a la aparición de síntomas son más efectivas que la medicación única con aspirina y sin aumentar la incidencia de eventos hemorrágicos, valorando a los pacientes a los 90 días y al año postisquemia. Estos beneficios son costo-efectivos. La incorporación generalizada de estos resultados así como la finalización del estudio POINT, podrían representar un cambio en el paradigma terapéutico.

### PALABRAS CLAVE

AIT. Ictus. Antiagregación. Aspirina. Clopidogrel. CHANCE. POINT.

### ABSTRACT

Cerebrovascular disease is a leading cause of disability and death worldwide. A key aspect in the approach of these patients is secondary prevention, following a transitory ischemic attack and ischemic stroke. In those patients with contraindication for thrombolytic treatment, platelet antiaggregation will be the main therapeutic resource used. National and international guidelines include among their recommendations only aspirin monotherapy, however recent studies conclude that dual therapy with clopidogrel and aspirin initiated 12 hours after the onset of symptoms is more effective and doesn't increase the incidence of hemorrhage, evaluating patients both 90 and 365 days after the ischemic event. Those benefits are cost-effective. The generalized incorporation of these results and the final



results of the POINT study could represent a shift in the treatment paradigm.

## KEY WORDS

TIA. Stroke. Antiaggregation. Aspirin. Clopidogrel. CHANCE. POINT.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad vascular cerebral es una de las primeras causas de ingreso hospitalario, con un aumento en magnitud que ha sobrepasado todas las expectativas, particularmente en América Latina y el Caribe. En Costa Rica las enfermedades del sistema circulatorio constituyen de las causas líderes básicas de muerte, y la enfermedad cerebrovascular encabeza el grupo, causando el 48% de las muertes en el año 2000 y 4845 en el 2006 para una tasa ajustada de 101,9 por 100 000 habitantes<sup>1,2</sup>. A modo general esta patología puede ser separada en dos grupos, aquellos de naturaleza isquémica y en contraparte los hemorrágicos<sup>3</sup>. El accidente cerebrovascular tipo isquémico se define como muerte celular cerebral, medular o retiniana atribuible a isquemia, basado en neuroimágenes, neuropatología y/o evidencia clínica de daño permanente. Por convención se utiliza una permanencia de síntomas neurológicos por más de 24 horas como criterio clínico en ausencia de los primeros dos recursos. El ictus isquémico es además subdividido basándose en el mecanismo presupuesto de lesión cerebral focal, así como el tipo y localización de la lesión vascular. El ataque isquémico transitorio (TIA) por sí mismo es un importante predictor de ictus. Por mucho tiempo el TIA era definido como signos o síntomas neurológicos focales que no duran más de 24 horas. Sin embargo, esta definición recientemente se ha adaptado siguiendo los hallazgos arrojados por nuevas técnicas modernas de imágenes, considerándose ahora TIA aquel episodio transitorio de disfunción neurológica causada por isquemia cerebral focal, de medula espinal o retina sin infarto agudo. La distinción entre TIA y accidente cerebrovascular isquémico se ha vuelto cada vez menos importante con el paso de los años debido a que la mayoría de abordajes preventivos son aplicables para ambas entidades. Las dos enfermedades comparten mecanismos patofisiológicos, sin embargo el pronóstico de

ambas variará dependiendo del momento y extensión de la evaluación diagnóstica<sup>3,4,5</sup>.

La enfermedad cerebrovascular es una causa líder de muerte y discapacidad a nivel mundial<sup>6,7,8</sup>. Es crucial en los pacientes con enfermedad cerebrovascular brindarles tratamiento durante la fase aguda y tener como meta la prevención de otro evento<sup>9</sup>. Los accidentes cerebrales isquémicos leves y TIA frecuentemente son señales de alarma indicando la posibilidad latente de un accidente isquémico incapacitante y de incremento de riesgo para nuevos accidentes cerebrovasculares, la mayoría de los cuales ocurren en las horas y días iniciales posteriores al inicio de síntomas. El riesgo es alto incluso en pacientes que se les inició monoterapia antiplaquetaria, el estándar en la práctica médica. Adicionalmente, los pacientes que no reciben trombolisis están en un riesgo mayor de muerte subsecuente o dependencia. Es hasta la fecha controversial si la trombolisis se le debe brindar a pacientes con síntomas menores o que mejoran rápidamente. Como resultado de lo anterior, las guías clínicas recomiendan la terapia antiplaquetaria para pacientes con accidente cerebrovascular no cardioembólico o TIA. Iniciar terapia antiplaquetaria en las primeras 48 horas de sintomatología disminuye el riesgo de un nuevo evento. Las opciones de tratamiento disponibles son aspirina, clopidogrel y dipiridamol de liberación extendida, además de las posibles combinaciones de doble terapia. El medicamento más utilizado en este contexto es la aspirina. Terapia antitrombótica más agresiva, especialmente terapia dual podría ser efectiva en pacientes con TIA e ictus leves que se encuentren en riesgo elevado a corto plazo y presenten daño cerebral isquémico mínimo, posiblemente reduciendo significativamente la carga de enfermedad cerebral isquémica con un inicio de tratamiento expedito. Este esquema de medicación sin embargo comúnmente se ha relacionado a riesgos mayores de sangrado<sup>10</sup>. Existen diversos ensayos clínicos aleatorizados que han evaluado esquemas de tratamientos bajo esta premisa, así como la costo-efectividad de los mismos. A lo largo de esta revisión se enfatizará en la terapia dual conformada únicamente sobre el clopidogrel y la aspirina por su disponibilidad de los mismos en la lista de medicamentos oficiales en la CCSS, fungiendo esto como punto de reflexión sobre una eventual incorporación de estos esquemas de tratamiento a la práctica clínica en vista de la aun no completa



disponibilidad de terapia trombolítica en los centros de atención de salud costarricenses.  
9,11,12,13,14

## DISCUSIÓN

### Mecanismo de Acción del Clopidogrel y la Aspirina

Una revisión extensiva sobre la fisiopatología de la cascada de coagulación queda fuera del espectro de esta revisión, sin embargo, es importante retomar ciertos conceptos claves. Las plaquetas proveen el tapón hemostático inicial en sitios de lesión vascular, además de participar en los procesos patológicos que conllevan al infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y trombosis vascular periférica. Se han desarrollado potentes inhibidores de la función plaquetaria los cuales actúan por mecanismos discretos, con efectos los cuales pueden ser aditivos o incluso con sinergia<sup>15</sup>.

Los procesos involucrados en trombosis, inflamación, cicatrización y la alergia están modulados por metabolitos oxigenados del ácido araquidónico y otros ácidos grasos poliinsaturados, los cuales colectivamente se llaman eicosanoides. La interferencia con estas sustancias es la base para los efectos de muchos agentes terapéuticos. En las plaquetas, la enzima principal es la ciclooxigenasa (COX-1) y el principal producto de esta enzima es el tromboxano A<sub>2</sub>.

Este producto araquidónico es capaz de causar que las plaquetas cambien de forma, liberen sus gránulos y estimulan la agregación. La aspirina bloquea la producción de esta sustancia mediante la acetilación de un residuo de serina cerca del sitio activo de la enzima COX-1. Debido a que las plaquetas no son capaces de sintetizar nuevas proteínas, la inhibición sobre esta enzima es permanente, extendiéndose a lo largo de la vida media de la plaqueta, es decir aproximadamente 7-10 días. Dosis repetidas de aspirina producen un efecto acumulativo sobre la función plaquetaria<sup>15,16</sup>.

La inactivación completa de la COX-1 plaquetaria se logra con una dosis diaria de aspirina de 75mg. Numerosos ensayos clínicamente aleatorizados muestran efectividad como droga anti-trombótica a dosis de entre 50-320 mg/día. Dosis

mayores no aumentan la eficacia, sin embargo si presentan un riesgo potencial de ser menos eficaces debido a la inhibición de la producción de prostaciclina, además de aumentar el riesgo de toxicidad, principalmente hemorragias<sup>15</sup>.

Las plaquetas contienen dos receptores de tipo purinérgico, los receptores P2Y<sub>1</sub> y P2Y<sub>12</sub>, ambos son receptores acoplados a proteínas G para adenosin difosfato (ADP). EL receptor P2Y<sub>12</sub> se encuentra acoplado a una proteína G<sub>i</sub> y, cuando es activado por el ADP inhibe la adenil ciclasa, resultando en una disminución en los niveles de adenosin monofosfato cíclico (AMPc) y por consecuencia una disminución en la activación plaquetaria dependiente de AMP. Basado en estudios farmacológicos, tanto el receptor cuya función recién fue desplegada así como el P2Y<sub>1</sub> deben ser activados para resultar en activación plaquetaria, sin embargo, la inhibición de únicamente uno de los dos es suficiente para bloquearla<sup>15</sup>.

El clopidogrel es un inhibidor irreversible de los receptores P2Y<sub>12</sub>, pero más potente y con menos efectos adversos que otros medicamentos similares como la ticlopidina. La molécula es una droga con un inicio de acción lento. La dosis usual es de 75mg/día, con la posibilidad de usar una dosis de carga de 300 o 600mg. Los efectos antitrombóticos del clopidogrel son dosis dependiente<sup>15,16</sup>. Existe una variabilidad interindividuo en la capacidad del clopidogrel de inhibir la agregación plaquetaria inducida por ADP, y algunos pacientes se han designado resistentes los efectos antiplaquetarios de esta droga.

Esta variabilidad refleja por lo menos parcialmente los polimorfismos en los citocromos involucrados en la activación metabólica del clopidogrel, principalmente el CYP2C19. La observación de que polimorfismos genéticos que afectan el metabolismo de este fármaco existen aumentan las posibilidades de que el perfil farmacogenético de los pacientes se vuelva beneficioso en identificar a aquellos individuos resistentes al clopidogrel y así guiar la práctica clínica, para poder detectar a pacientes con mayor riesgo subsecuente de eventos cardiovasculares. No está establecido si la administración de dosis mayores de clopidogrel a estos pacientes sobrepone esta resistencia<sup>15,16</sup>.

### Manejo y Experiencias del Evento Cerebrovascular en Costa Rica



No se cuenta en el sistema médico nacional una guía oficial emitida por el Ministerio de Salud o la Caja Costarricense de Seguro Social, no obstante, se cuenta con un documento avalado por la Asociación Costarricense de Ciencias Neurológicas que amalgama recomendaciones de la European Stroke Association y el American Stroke Association de la American Heart Association. Este documento se centra en la propuesta de la creación de unidades de ictus, explicar el papel que los actores deberían desempeñar en estas, así como la adaptación de recomendaciones internacionales al entorno de un país latinoamericano en vías de desarrollo económico <sup>17</sup>.

La unidad de ictus se define como aquella estructura geográficamente delimitada con recurso humano y material específico destinada al cuidado y terapia de los pacientes con ictus, cuyo personal y servicios de apoyo de diagnóstico están disponibles las 24 horas del día, todos los días del año, la cual comprende el manejo de la fase aguda, estabilización del paciente y la continuación del proceso diagnóstico y terapéutico hasta el alta domiciliaria <sup>17</sup>.

Para la implementación de una unidad de ictus es necesaria la disponibilidad de recursos materiales y humanos, resaltándose el acceso a tomografía computarizada, laboratorio clínico, angiografía cerebral, dúplex de 4 vasos y ecocardiografía transtorácica y transesofágica, así como el apoyo brindado por un equipo de trabajo multidisciplinario. Resulta además importante el establecimiento de una adecuada red extrahospitalaria para el rápido reconocimiento y traslado de pacientes.

Como parte del abordaje extrahospitalario de estos pacientes se debe comunicar por radio el inminente traslado al centro de recepción, aplicación de la Escala Prehospitalaria de Accidente Cerebrovascular de Cincinnati, la toma de signos vitales, canalización de vía intravenosa periférica y aplicación de solución cristalinoide parenteral. Cuando sea posible, se deberá tomar la glicemia por micrométodo, registro electrocardiográfico y oxígeno suplementario. Durante la atención del ictus agudo existe una serie de tiempo meta para las intervenciones necesarias (ver tabla #1) <sup>17</sup>.

**Tabla 1. Tiempo meta para las acciones por realizar necesarias en el manejo agudo de un ictus**

Tiempo en minutos	Acciones por realizar
0-10	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ingreso a la sala de emergencias</li> <li>- Toma de signos vitales y glicemia por micrométodo</li> <li>- Historia clínica con énfasis en tiempo de evolución del cuadro</li> <li>- Examen físico</li> <li>- Escala de NIHSS en triage</li> </ul>
11-15	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Notificar al médico neurólogo encargado de unidad de ictus</li> </ul>
16-45	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Llevar a TAC sin medio de contraste</li> <li>- Interpretar TAC por personal entrenado</li> <li>- Toma de muestras de laboratorio, con reporte de las mismas lo más rápido posible</li> <li>- Realizar e interpretar electrocardiograma</li> </ul>
46-60	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Determinar si es o no candidato para trombolisis con rtPA</li> <li>- Aplicar trombolisis según criterios de inclusión y exclusión</li> <li>- Monitoreo estricto de presión arterial y condición neurológica</li> <li>- NIHSS o ABCD2 por neurólogo en caso de ECV e ICT respectivamente.</li> </ul>
Más de 60	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ingreso del paciente a unidad de ictus, UCI o salón general según criterios</li> <li>- Vigilar por efectos secundarios de trombolisis (sangrado, angioedema)</li> <li>- Contar con TAC disponible en cualquier momento</li> </ul>

**Fuente:** Guía Nacional de Manejo del Evento Cerebrovascular y Creación de Unidades de Ictus Unificadas. 2010

La valoración médica inicial consiste en la obtención de historia clínica, la toma de signos vitales, semiología cardiaca y carotídea a modo de exploración física, así como la aplicación de la



escala de NIHSS. Los estudios generales a realizarse en el servicio de urgencias son una tomografía de cráneo sin medio de contraste, un electrocardiograma, el cual además debe realizarse por lo menos una vez cada día, radiografía de tórax, exámenes de laboratorio incluyendo hemograma completo, pruebas de coagulación, prueba de glucosa, electrolitos, VES, VRDL, perfil de lípidos, función tiroidea, pruebas de función renal y hepática. Otros exámenes importantes a realizar son el doppler de troncos supraaórticos y doppler transcraneal. En todo paciente joven con un evento arterial y sin factores de riesgo clásicos se debe considerar la medición de niveles de vitamina B12, ácido fólico, homocisteína, tóxicos en orina, anticuerpos anticardiolipinas, anticoagulante lúpico, anticuerpos antinucleares y serologías por VIH y hepatitis C <sup>17</sup>.

Durante la estancia del paciente en la unidad de ictus este debe recibir una monitorización general, abarcando frecuencia cardiaca, oxigenación y función ventilatoria, presión arterial, balance de electrolitos y fluidos, control de glicemias, control de temperatura, vigilancia de la aparición de disfagia así como registro de la evolución clínica diaria y evolución neurológica objetivizada con la escala de NIHSS.

Además, se debe implementar, cuando sea necesario, medidas de prevención para el manejo de neumonías, infecciones del tracto urinario, úlceras de decúbito, terapia anticonvulsiva, medidas para el manejo de edema cerebral, manejo de la hemorragia cerebral espontánea y prevención de la trombosis venosa <sup>17</sup>.

De vital importancia en el manejo del paciente con enfermedad cerebrovascular es la determinación del individuo como candidato a la trombolisis con 0.9 mg/kg en infusión intravenosa, 10% de la dosis preparada en pulso en 1 minuto y el resto en 1 hora. Se consideraran los siguientes como criterios de inclusión <sup>17</sup>:

**Tabla 2. Criterios de Inclusión para la aplicación de tratamiento fibrinolítico en paciente con ictus agudo**

Tiempo transcurrido desde inicio de síntomas	Criterios de inclusión
3 horas	- Puntaje de NIHSS entre

Tiempo transcurrido desde inicio de síntomas	Criterios de inclusión
	4 y 24 - Signos neurológicos no mejoran espontáneamente - Hemorragia subaracnoidea descartada - No ictus cerebral o trauma craneoencefálico en los últimos 3 meses - No sangrados de vías digestivas o urinarias en los últimos 21 días - No cirugías mayores en los últimos 14 días - No ha recibido punciones profundas en sitios no compresibles en últimos 7 días - Nunca ha tenido sangrados intracraneales - Presión arterial menor a 185/110 - No evidencia de sangrado o trauma agudo - No uso de anticoagulantes, o en caso de usarlos con TPT e INR normales (INR menor a 1.7) - Conteo de plaquetas mayor a 100.000 - Glicemia entre 50 y 400 mg/dL - Parálisis postconvulsiva descartada
3-4.5 horas	- Menor de 80 años de edad - No ictus previos en caso de padecer de diabetes - No ha presentado infartos al miocardio en los últimos 3 meses

**Fuente:** Guía Nacional de Manejo del Evento Cerebrovascular y Creación de Unidades de Ictus Unificadas. 2010

Si el paciente no cumple con estos criterios de inclusión para la trombolización, o este recurso no se encuentra disponible, posterior al descarte de hemorragia cerebral mediante los estudios de



imágenes, se le iniciará aspirina a dosis de carga de 300 mg a continuarse con 100mg diariamente. La guía presenta como una opción el clopidogrel a dosis de 300mg de carga y 75 mg como mantenimiento para aquellos pacientes que presenten alguna contraindicación al uso de aspirina. Se hace mención además a la posibilidad de doble antiagregación, pero reservada a pacientes en quienes la aspirina falló o en personas que presenten enfermedad en dos o más lechos vasculares. El inicio de heparina y estatinas también deben ser contemplados en la fase aguda del ictus<sup>17</sup>.

La ejecución de este plan piloto planteado en la guía previamente mencionada comienza en el 2011 en el Hospital Calderón Guardia. Para octubre del 2013, 55 pacientes habían sido trombolizados por la vía venosa, lográndose una mejoría significativa (disminución de al menos 4 puntos en NIHSS de egreso respecto al NIHSS inicial) en 64% de esos pacientes. Se ha detectado un retraso en la recomendación de aplicar la trombolisis en la primera de hora de ingreso al centro, presentándose que el tiempo promedio de puertaguja ha sido de 93 minutos, sin embargo, 52% de los pacientes se egresaron con un NIHSS menor a 5 puntos. Dentro de las complicaciones detectadas se enumeran infarto maligno de la arteria cerebral media, transformación hemorrágica, fallecimiento por edema cerebral e infarto maligno, shock cardiogénico y tormenta tiroidea. Se debe especificar que todos los sangrados fueron en el sitio de infarto y sin derivar en deterioro neurológico, además ni el edema cerebral ni las otras causas de defunción de los pacientes están asociados directamente con el tratamiento trombolítico<sup>18</sup>.

### **Terapia de Doble Antiagregación Plaquetaria en el manejo de evento cerebrovascular agudo**

Como se mencionó previamente, la guía nacional para el manejo agudo de evento cerebrovascular contempla el uso de doble antiagregación plaquetaria, sin embargo, la plantea para un grupo selecto de pacientes. El riesgo temprano de recurrencia de evento cerebrovascular posterior a un TIA o a un evento isquémico cerebral leve es alto, incluso para pacientes a los que se les prescribe aspirina<sup>19</sup>.

Un grupo de investigación en China, entre los años 2009 -2012 llevó a cabo el estudio randomizado, doble ciego y controlado con placebo llamado CHANCE, sobre el cual se enfatizará debido a que análisis estratificado de terapia de combinación a corto plazo ha mostrado que es el único propiamente potenciado<sup>6</sup>. Este ensayo clínico fue diseñado para valorar si la terapia combinada conformada por clopidogrel y aspirina posterior a un TIA o evento cerebrovascular isquémico leve podrían reducir el riesgo temprano de recurrencia<sup>14,19</sup>.

Se utilizó una muestra de pacientes mayores de 40 años, con diagnóstico de TIA de alto riesgo (puntaje de ABD2 mayor a 4) o accidente cerebrovascular agudo leve (NIHSS menor a 3), siendo excluidos aquellos pacientes con hemorragias, malformaciones cerebrovasculares, tumores, abscesos, síntomas sensitivos, visuales, mareos/vértigo aislados, un puntaje en la escala modificada de RANKIN mayor a 2, una clara indicación para terapia anticoagulante o una contraindicación para tratamiento con clopidogrel o aspirina<sup>14,19</sup>.

Los sujetos fueron separados en dos grupos, el primero recibiendo terapia con clopidogrel 300 mg de carga en el día 1 además de aspirina a una dosis determinada por el médico a cargo de entre 75 a 300 mg. En los días 2 hasta el 21 recibieron 75 mg de ambos agentes antiplaquetarios, y hasta el día 90 con 75mg de clopidogrel y aspirina placebo randomizada a ciegas. Posterior a los 9 días la terapia se dejaba a la decisión del clínico y el paciente. El segundo grupo únicamente recibió medicación con aspirina, ajustada a 75-300mg en el primer día, y desde entonces hasta el día 90 con 75 mg. Al igual que lo anterior, a partir del día 90 el tratamiento era dejado a la elección del paciente y el médico<sup>11,14,19</sup>.

La fecha original de terminación del estudio CHANCE fue 90 días de terapia, y los resultados demostraron que el tratamiento con terapia combinada causaba una disminución en el riesgo de evento isquémico cerebral a los 90 días y además no aumentaba el riesgo de hemorragia, ambos puntos al ser comparados con el tratamiento de aspirina sola. Accidentes cerebrovascular ocurrieron en 8.2% de los pacientes con tratamiento con clopidogrel y aspirina contra 11.7% en terapia con únicamente aspirina<sup>14,19,20</sup>. También se



obtuvo una mejoría a los 90 días en su desempeño funcional utilizando la escala modificada de Rankin y calidad de vida usando la herramienta EQ-5D, obteniéndose un pobre resultado en desempeño funcional en 9.9% de los pacientes con doble antiagregación contra 11.6% en la monoterapia, y puntaje de pobre calidad de vida en 5.5% contra 6.8% en los grupos previamente mencionados respectivamente<sup>20</sup>

El mismo grupo de investigadores añadieron una visita de seguimiento a los pacientes un año posterior a su inscripción en el estudio. Se utilizó como punto final primario un nuevo evento cerebrovascular tanto hemorrágico como isquémico. Las medidas de seguridad incluyeron eventos de hemorragia moderada-severa definidos así según los criterios definitorios de la GUSTO (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries) y cualquier evento de sangrado. En este reanálisis se contó con 5170 pacientes randomizados en los grupos ya descritos. Durante el año de investigación ocurrió evento cerebrovascular en 10.6% del grupo que había utilizado terapia combinada contra 14% del grupo de aspirina, con significancia estadística.

La reducción de riesgo absoluto en el grupo de doble agregación plaquetaria fue de 3.5% a los 3 meses y 3.4% a los 365 días. Eventos hemorrágicos moderados o severos ocurrieron en 0.3% y 0.4% de los pacientes en los grupos de tratamiento doble y único con aspirina respectivamente. La extensión del estudio al año es importante puesto que demuestra que más allá del impacto inicial, no existe un aumento en la recurrencia o estrechamiento en la diferencia de eficacia en ambos grupos de tratamiento entre los 9 y 12 meses<sup>19</sup>.

Existe la duda de un posible factor confusor presentado por el uso de terapia anticoagulante dispar a partir de los 90 días, puesto que como se indicó el estudio CHANCE fue diseñado para dejar al criterio del médico y el paciente cual medicamento utilizar. Sin embargo, no hubo diferencia significativa en la proporción de pacientes con terapia antiplaquetaria en ambos grupos<sup>19</sup>. Se debe especificar que en esta extensión de análisis del estudio no se contempló en ningún momento la terapia única o combinada estricta más allá de 90 días, por lo que sus resultados siguen siendo

vinculantes únicamente a terapia antiagregante brindada por 90 días<sup>19</sup>.

También resulta importante la comparación del momento en que se inicia la terapia antiplaquetaria. El mismo estudio CHANCE en su diseño randomizó a los pacientes en un grupo en los que se iniciaba la terapia a las 12 horas de inicio de sintomatología y un segundo grupo en los que este lapso se extendía hasta las 24 horas. Durante el estudio se confirmó que los eventos cerebrovasculares isquémicos en el lapso ya mencionado de 90 días (tanto recurrencias como progresión de cuadro inicial) ocurrían en un 36.87% en las primeras 24 horas y 51.9% dentro de las 48 horas iniciales. En este contexto mencionado, se obtuvo como resultado que la terapia doble iniciada a las 12 horas del inicio de síntomas logra una reducción de riesgo absoluta del 2.7%, es más efectiva en reducir el riesgo de recurrencia de nuevo evento cerebral isquémico (no así en el caso de progresión, esto probablemente fundamentado en diferencias fisiopatológicas de los cuadros) y no estuvo asociada con un incremento de hemorragia<sup>11</sup>.

Dentro del mismo estudio CHANCE también se demostró que el tratamiento dual propuesto no solo era efectivo y seguro, sino además se comprobó costoefectivo utilizando la marca comercial PLAVIX, e incluso resultó en ahorro monetario al utilizar la versión genérica del fármaco<sup>21</sup>.

Estos autores no han sido los únicos ni los primeros en abordar el tema de la doble antiagregación plaquetaria. Un metaanálisis realizado por Palacio et al, incluyó ensayos aleatorizados en los cuales se agregara clopidogrel a cualquier dosis a aspirina a cualquier dosis y en el cual se reportara incidencia de accidente cerebrovascular. Este grupo encontró como resultado de su investigación una disminución en la incidencia de enfermedad cerebrovascular del 19% al utilizar clopidogrel junto a aspirina, sin embargo, a diferencia del estudio CHANCE este metaanálisis arrojó un incremento de hemorragia mayor del 40% al utilizar la terapia doble, pero indica que por comparación indirecta no había una relación aparente entre la dosis de aspirina y el riesgo de sangrado.

Sobre este metaanálisis se debe apuntar que no consideró dentro de su análisis los resultados del estudio CHANCE, y además las poblaciones de



los ensayos incluidos es bastante dispar entre sí y en contra la del diseño del CHANCE<sup>22</sup>. La población escogida es un factor importante a la hora de analizar los efectos de la terapia dual, como los mismos autores del estudio CHANCE concluyeron<sup>14</sup>. Tan et al en su metaanálisis encontró el mismo patrón de comportamiento respecto a riesgo de recurrencia de ictus y ocurrencia de hemorragia<sup>7</sup>.

En línea con los resultados de este metaanálisis se encuentra el ensayo clínico aleatorizado MATCH, el cual fue realizado en el 2004. Partiendo de los resultados de ensayos previos en los cuales se había determinado una superioridad del clopidogrel sobre la aspirina en pacientes con previas manifestaciones de enfermedad aterotrombótica. Este estudio consistió en un ensayo randomizado a doble ciego controlado con placebo comparando el uso de aspirina a dosis de 75mg al día contra placebo, en 7599 pacientes de alto riesgo con enfermedad cerebrovascular isquémica o TIA recientes y con por lo menos otro factor de riesgo vascular los cuales recibían de previo 75mg al día. La duración del tratamiento y seguimiento fue de 18 meses.

El punto final primario fue un compuesto de ictus isquémico, infarto de miocardio, muerte vascular, rehospitalización por isquemia aguda. 15.7% y 16.7% de los pacientes alcanzaron el punto final primario en los grupos de terapia doble y monoterapia con clopidogrel respectivamente, lográndose una reducción de riesgo absoluto de 1%. Sin embargo, al igual que el metaanálisis se encontró un aumento en las hemorragias severas y que comprometen la vida al utilizar la doble antiagregación plaquetaria<sup>23</sup>.

Retomando la línea del estudio CHANCE tanto en selección de la muestra como en resultados obtenidos, se tiene el metaanálisis realizado por Geenage et al. Este estudio tuvo como objetivo comparar la eficacia y seguridad de las terapias ya ampliamente mencionadas. La recurrencia de ictus isquémico tuvo una reducción al utilizar terapia antiplaquetaria doble (3.3% vs 5.0%). Además, clopidogrel combinado con la aspirina redujeron significativamente el compuesto de eventos vasculares (4.4% vs 6%), sin diferencias en el desempeño funcional o complicaciones severas. Se tuvo una tendencia a aumentar los sangrados

mayores la cual no fue estadísticamente significativa.

Los autores del metaanálisis concluyen resaltando que es mayor el beneficio que el posible riesgo (no estadísticamente significativo)<sup>12</sup>. Otros metaanálisis han presentado resultados similares reafirmando el beneficio y seguridad de la terapia dual por 90 días, no así en periodos más prolongados, cuyo abordaje terapéutico es objeto también de controversia y sujeto de otros estudios y la terapia combinada como se mencionó no ha mostrado efectividad ni perfil de seguridad satisfactorio<sup>6,24,25</sup>.

Otras conclusiones arrojadas por estudios llevados a cabo sobre esta misma línea, que valen la pena resaltar, son las obtenidas por los estudios CARESS y CLAIR. Ambos apoyan la superioridad de la terapia dual sobre la monoterapia utilizando estudios de ultrasonido doppler transcraneales para detectar señales embólicas. Estos dos estudios demuestran que el uso de clopidogrel y aspirina es superior a únicamente aspirina para reducir la señal embólica y esta reducción correlaciona con pronóstico de eventos clínicos. Ampliar en estos hallazgos específicos queda fuera del espectro de esta revisión<sup>12,26,27</sup>.

Estudios más recientes, como el TARDIS, que buscaba demostrar beneficio con triple terapia antiagregante y a pesar de haber concluido con un resultado de efecto neutral en el riesgo-beneficio total continua intentando encontrar un subgrupo en el cual sí se documente beneficios<sup>28,29</sup>. También se resalta el estudio POINT, diseñado para comprobar el beneficio de terapia doble iniciada a las 12 horas del evento isquémico es más efectiva y segura que la aspirina en un lapso de 90 días postevento, utilizando una población ligeramente distinta a la del CHANCE. El POINT se encuentra actualmente en curso<sup>10</sup>.

## CONCLUSIONES

La enfermedad cerebrovascular se encuentra entre las causas principales de morbimortalidad, y tanto un evento cerebrovascular leve como un TIA son factores de riesgo para recurrencia de otro evento isquémico cerebral, por lo que un aspecto vital en el abordaje es la prevención secundaria. Los medicamentos antiplaquetarios son los fármacos de elección. A pesar de que por muchos



años la monoterapia con aspirina fue el estándar de cuidado y esta indicación es la que se refleja en la mayoría de guías internacionales de manejo, estudios recientes sugieren mayor efectividad y perfil de seguridad similar con terapia combinada utilizando clopidogrel y aspirina, resaltándose entre estos el estudio CHANCE.

Los resultados de este estudio deben ser interpretados cautelosamente, manteniéndose presente la estricta selección de población utilizada por el grupo investigador lo cual no permite la generalización a libre albedrío de los resultados. Además, el esquema de tratamiento debe ser reproducido fielmente, puesto que en escenarios evaluando orden diferente de adición (como el estudio MATCH) o mayores períodos con terapia combinada ocasionan la obtención de resultados dispares.

Las guías internacionales aún no incorporan completamente la recomendación de terapia dual<sup>4,5,30</sup>, aun favoreciendo la monoterapia, sin embargo, al incorporarse en cada vez más de estos documentos los resultados del estudio CHANCE, así como la reciente comprobación de que el tratamiento es costoefectivo, podríamos encontrarnos en la víspera de un cambio en el manejo de eventos cerebrovasculares leves, manteniéndose pendiente resultados que aborden a las isquemias graves. A nivel nacional este ajuste podría ser relevante debido a la disponibilidad de ambos fármacos y la aún no amplia implementación de clínicas de ictus para el tratamiento con fibrinolíticos. Para todas estas modificaciones los resultados del estudio POINT resultarán vitales.

## BIBLIOGRAFÍA

Sancho D. *Comportamiento de la Hospitalización por enfermedad cerebrovascular en la CCSS, período 2010-2013*. 2015; 1-7.

2. Caja Costarricense de Seguro Social Gerencia Médica. *Guías Para la Detección, Prevención y Tratamiento de la Hipertensión Arterial*. 2009: 16-18

3. Rooper A, Samuels M, Klein J. *Adams and Victor's Principles of Neurology. Chapter 34: Cerebrovascular diseases*. McGraw-Hill education, 2014; 778-876

4. Furie K, Kasner S, Adams R et al. *Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association*. Stroke, 2010; 42: 1-36

5. Kernan W, Ovbiagele B, Black H et al. *Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association*. Stroke, 2014; 45: 1-55

6. Zhang Q, Wang C, Zheng M et al. *Aspirin plus Clopidogrel as Secondary Prevention after Stroke or Transient Ischemic Attack: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Cerebrovasc Dis, 2015; 39:13-22.

7. Tan S, Xiao X, Ma H et al. *Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for Stroke Prevention: A Meta-Analysis*. PLoS One, 2015; 10(8): 1-14.

8. Faigle R, Urrutia V, Cooper, L et al. *Individual and System Contributions to Race and Sex Disparities in Thrombolysis Use for Stroke Patients in the United States*. Stroke, 2017; 48(4): 990-997.

9. Mansoor A, Mujtaba M, Silver B. *Antiplatelet therapy to prevent recurrent stroke: Three good options*. Cleveland Clinic Journal of Medicine, 2013; 80 (12):787-795.

10. Claiborne S, Easton J, Farrant M et al. *Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke (POINT) Trial: rationale and design*. Int J Stroke, 2015; 8(6): 479-483.

11. Li Z, Wang Y, Zhao X et al. *Treatment Effect of Clopidogrel plus Aspirin Within 12 Hours of Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack*. J Am Heart Assoc, 2016; 5 (3): 1-7.

12. Geenage C, Diener H, Algra A et al. *Dual or Mono Antiplatelet Therapy for Patients with Acute Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack Systematic Review and Meta-*



- Analysis of Randomized Controlled Trials*. Stroke, 2012; 43: 1058-1066.
13. Caja Costarricense de Seguro Social Dirección de Farmacoepidemiología Comité Central de Farmacoterapia. *Lista Oficial de Medicamentos y Normativa*. 2015.
  14. Wang Y, Wang Y, Zhao X et al. *Clopidogrel with Aspirin in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack*. N Engl J Med, 2013; 369(1): 11-19.
  15. Brunton L, Chabner B, Knollmann B. (2012). *The Pharmacological Basis of Therapeutics. Chapter. Chapter 30: Blood coagulation and anticoagulant, fibrinolytic and antiplatelet drugs*. 12th edition, 2012; Obtenido de: <http://accessmedicine.mhmedical.com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr:2048/book.aspx?bookID=1613>
  16. Katzung B, Trevor A. *Basic and Clinical Pharmacology. Chapter 34: Drugs used in Disorders of Coagulation*. 13th edition. McGraw-Hill, 2015; Obtenido de: <http://accessmedicine.mhmedical.com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr:2048/book.aspx?bookID=1193>
  17. Fernández H, Carazo K, Henríquez F et al. *Guía Nacional de Manejo del Evento Cerebrovascular y Creación de Unidades de Ictus Unificadas*. Neuroeje, 2010.
  18. Vives A, Campos D, Fernandez H. (2014). *Trombolisis del Evento Cerebrovascular Isquémico en Costa Rica*. Neuroeje, 2014
  19. Wang Y, Pan Y, Zhao X et al. *Clopidogrel with Aspirin in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack (CHANCE) Trial One-Year Outcomes*. Circulation, 2015; 132 (1): 40-46.
  20. Wang X, Zhao X, Claiborne S et al. *Effect of clopidogrel with aspirin on functional outcome in TIA or minor stroke. CHANCE sub-study*. Neurology, 2015; 85(7): 573-579.
  21. Pan Y, Wang A, Liu G et al. *Cost-Effectiveness of Clopidogrel-Aspirin versus Aspirin Alone for Acute Transient Ischemic Attack and Minor Stroke*. J Am Heart Assoc, 2014; 3(3): 1-10.
  22. Palacio S, Hart R, Pearce L et al. *Effect of addition of clopidogrel to aspirin on stroke incidence: Meta-analysis of randomized trials*. Int J Stroke, 2015; 10(5): 686-691.
  23. Diener H, Bogousslavsky J, Brass L et al. *Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischemic stroke or transient ischemic attack in high-risk patients (MATCH): randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Lancet, 2004; 364(9431):331-337.
  24. Chen S, Shen Q, Tang Y et al. *Efficacy and Safety of Adding Clopidogrel to Aspirin on Stroke Prevention among High Vascular Risk Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*. PLoS One, 2014; 9(8): 1-10.
  25. Xie W, Zheng F, Zhong B et al. *Long-Term Antiplatelet Mono- and Dual Therapies After Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: Network Meta-Analysis*. J Am Heart Assoc, 2015; 4:1-15.
  26. Markus H, Droste D, Kaps M et al. *Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using Doppler embolic signal detection: the clopidogrel and aspirin for reduction of emboli in symptomatic carotid stenosis (CARESS) trial*. Circulation, 2005; 111:2233-2240.
  27. Wong K, Chen C, Fu J et al. *Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for reducing embolization in patients with acute symptomatic cerebral or carotid artery stenosis (CLAIR study): randomized, open-label, blinded-end-point trial*. Lancet Neurol, 2010; 9:489-497.
  28. Bath P, Robson K, Woodhouse L et al. *Statistical analysis plan for the 'Triple Antiplatelets for Reducing Dependency after Ischaemic Stroke' (TARDIS) trial*. Int J Stroke, 2015; 10 (3):449-51.
  29. Hughes S. *TARDIS: Triple Antiplatelet Therapy no Benefit in Stroke, TIA*. 2017 Obtenido de: [http://www.medscape.com/viewarticle/876220#v\\_p\\_2](http://www.medscape.com/viewarticle/876220#v_p_2).



30. Lansberg M, O'Donnell M, Khatri P et al. *Antithrombotic and Thrombolytic Therapy for Ischemic Stroke Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*. Chest, 2012; 141(2): 631–636

#### **CONFLICTO DE INTERÉS Y/O AGRADECIMIENTOS**

Los autores declaran que no existió ningún conflicto de interés en el presente reporte.