

# Terapia antitrombótica dual a corto plazo para prevención de stroke después de un TIA o infarto menor

\*Marcelo Espinoza

\*Médico del Servicio de Neurología del Hospital Sabogal Callao, Perú

<http://neurologoespinoza.com/blog/>

Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA

Claiborne Johnston, J. Donald Easton et al; POINT Investigators. N Engl J Med 2018; 379:215-225

## Antecedentes

El riesgo de ictus recurrente seguido a un TIA o un infarto menor es alto. De 10 al 20% de pacientes que sufren otro evento dentro de los tres meses, muchos de estos ocurren los dos primeros días [1, 2].

La aspirina ha demostrado tener un modesto beneficio en la prevención de stroke secundario. Inicialmente el ensayo CHANCE (2013) [2] en una población china había demostrado que un 32% reduce el riesgo de recurrencia de ictus para los que fueron tratados dentro de las 24 horas después de un ictus isquémico menor o TIA con una terapia antitrombótica dual (DAP) (clopidogrel 75 más aspirina 75 mg) en comparación con la aspirina sola, sin incremento del riesgo de complicaciones hemorrágicas. Comenzando el primer día con una dosis de carga de 300mg de clopidogrel por 21 días.

En el año 2015, los investigadores del CHANCE [3] concluyeron que el beneficio temprano de los DAP para reducir el riesgo subsiguiente de ictus persistió durante el seguimiento de 1 año. Hasta la publicación de este estudio, la terapia dual a largo plazo no había demostrado beneficio en comparación con la terapia antiplaquetaria sola. Sin embargo, a pesar de los beneficios demostrados del estudio CHANCE, sus resultados no son generalizables, debido a que en este ensayo los patrones de atención y la población étnica es restringida, por ejemplo, el alto riesgo de aterosclerosis intracraneal en la población China. Así mismo, las medidas de prevención secundaria como el tratamiento de la hipertensión arterial, diabetes e hiperlipidemia son menos frecuentes. En consecuencia, la combinación de clopidogrel más aspirina, rutinariamente, no ha sido considerada por las directrices clínicas para el tratamiento del ictus.

## Objetivos

Determinar si un curso de 3 meses de terapia antiplaquetaria dual, realizada dentro de las primeras 12 horas de un TIA o un ictus isquémico menor, fue superior a la aspirina sola en la prevención secundaria de un ictus.

## Métodos

Ensayo aleatorizado, doble ciego, realizado en 269 centros de 10 países de América del Norte, Europa, Australia y Nueva Zelanda, con la mayoría de los pacientes (82.8%) provenientes de los Estados Unidos, entre el 28 de mayo del 2010 al 19 de diciembre del 2017.

### **Población**

Un total de 4881 pacientes con ictus menor (definido como un NISHH <3) o un TIA de alto riesgo (definido con un escore ABCD<sup>2</sup> > 4) fueron enrolados dentro de las 12 horas después del inicio de los síntomas.

Los pacientes fueron excluidos si los síntomas del TIA inicial se limitaban a síntomas sensitivos, cambios visuales, mareos o vértigos aislados o si habían recibido alguna terapia trombolítica dentro de la semana anterior al evento. Tampoco se eligieron a los candidatos para trombólisis, terapia endovascular o endarterectomía; así mismo, se excluyó en los que se planeó el uso de la terapia antiplaquetaria o terapia anticoagulante (aquellos con presunta fibrilación auricular o enfermedad cardiovascular), aquellos que tuvieron alguna contraindicación para la ingesta de aspirina o clopidogrel, y a los que habían utilizado un medicamento antiinflamatorio no esteroideo por más de 7 días durante el período de estudio.

### **Intervención**

Los pacientes del grupo de clopidogrel-aspirina recibieron una dosis de carga de 600 mg de clopidogrel, seguida de 75 mg por día, más una dosis de aspirina (50 a 325 mg) por día hasta completar los 90 días. Los pacientes del grupo de solo aspirina recibieron placebo y aspirina en el mismo rango de dosis y duración.

### **End points**

- Resultado clínico primario fue el riesgo combinado de un evento isquémico mayor (ictus isquémico o infarto de miocardio o muerte) durante el periodo de 90 días del ensayo.
- Resultado de seguridad primaria fue el riesgo de hemorragia mayor.

### **Resultados claves**

1. Taza de un resultado compuesto: 5.0% para clopidogrel-aspirina vs. 6.5% para aspirina (HR=0.75; 95% CI= 0.59 a 0.95; p = 0.02).
2. Taza de ictus isquémico: 4.6% para clopidogrel-aspirina vs. 3% para aspirina (HR= 0.72; 95% CI= 0.56 a 0.92; p = 0.01).
3. Taza combinada de ictus isquémico o hemorrágico: 4.8% para clopidogrel-aspirina vs. 4% para aspirina (HR= 0.74; 95% CI= 0.58 a 0.94; p = 0.01).
4. Taza de hemorragia mayor: 0.9 % para clopidogrel-aspirina vs. 4 % para aspirina (HR=2.32; 95% CI=1.10 a 4.87; p = 0.02).
5. Taza de hemorragia menor: 6 % para clopidogrel-aspirina vs. 0.5 % para aspirina (HR= 3.12; 95% CI=1.67 a 5.83; p = 0.002).

### **Conclusión**

En pacientes con ictus isquémico menor o AIT, el tratamiento por 90 días de terapia antiplaquetaria doble se asocia con una disminución de las tasas de ictus recurrente y un riesgo incrementado de hemorragia en comparación con la aspirina sola.

### **Comentarios**

El ensayo POINT es un nuevo estudio que redonda en los beneficios de la terapia combinada dual en el tratamiento precoz del TIA e ictus menor, pero con un mayor riesgo de hemorragia. Por cada 1000 pacientes tratados con DAP durante 90 días, el tratamiento podría evitar aproximadamente 15 eventos isquémicos y podría causar 5 hemorragias mayores [4]. Si bien, el POINT, un estudio multinacional realizado en una población diferente a la China, también ha demostrado el beneficio de la inmediatez del inicio del tratamiento, se empaña con un incremento de hemorragias. Este resultado, podría deberse a una mayor dosis de carga de clopidogrel (600 mg) y a un tratamiento dual más prolongado.

Los ictus isquémicos menor y los AIT son eventos tromboembólicos de origen multifactorial. Como tal, ellos usualmente son el resultado de una arritmia, de una embolia arteria-arteria, de origen lacunar o de condiciones raras, como las disecciones arteriales. Esta diferente etiología puede constituir un obstáculo para la falta de resultados homogéneos en la mayoría de los estudios realizados hasta hoy. Por ejemplo, en el estudio SPS3 en pacientes con infarto lacunar reciente, la DAP no redujo significativamente el riesgo de ictus recurrente en comparación con la aspirina sola, más bien aumentó significativamente el riesgo de hemorragia y muerte. En cambio, en un análisis de subgrupos del estudio CLAIR, realizado en pacientes con estenosis  $\geq 50\%$  de la carótida interna intra e extracraneal o de la arteria cerebral media por dúplex, los DAP redujeron las señales microembólicas en pacientes con AIT e ictus menor [3]. En este sentido, el análisis de subgrupos del ensayo CHANCE por subtipo de ictus es esperado con impaciencia.

Considerando lo hallado en el POINT y la reducción del riesgo subsiguiente de recurrencia de ictus, incluso persistente durante un año de seguimiento en el estudio CHANCE (reducción del riesgo relativo del 32% y reducción del riesgo absoluto de aproximadamente el 3,5%), podríamos estar en la capacidad de recomendar la DAP (clopidogrel más aspirina), desde muy temprano y mantenerla las primeras tres semanas después de un ictus menor o TIA.

El máximo efecto beneficioso de la DAP ocurriría las primeras semanas después del ictus isquémico. Como sabemos la recurrencia de ictus isquémico, incluso las de origen cardioembólico, en este periodo es más alto; entonces prolongar la terapia dual más allá de este periodo incrementaría el riesgo de hemorragias, sin ningún beneficio adicional. En el ensayo POINT, sino fuera por el incremento de complicaciones hemorrágicas, en una población heterogénea con factores de riesgo y con procesos de atención diferentes a la población China, la terapia DAP precoz, también reduce el riesgo de eventos isquémicos recurrentes. El NTT es 30. Teniendo en consideración lo señalado, en una población como la nuestra, donde dilatamos la realización de la tomografía porque el paciente no es candidato a trombólisis, o relegamos el examen para horas del día donde hay menos flujo de pacientes, o consideramos que no hay mucho más que ofrecer; podría ser una buena estrategia considerar, en los protocolos de atención del ictus isquémico agudo, esta terapia de urgencia.

### **Pregunta**

¿Un tratamiento corto con terapia antiplaquetaria dual (clopidogrel más aspirina) empezada dentro de las 24 horas posteriores al TIA o un ictus isquémico menor previene ictus recurrentes en mayor medida que la aspirina sola?

### **Respuesta**

Si, los ensayos recientes resaltan que el tratamiento temprano con terapia antiplaquetaria doble en ictus isquémico menor o TIA es beneficioso, mientras que el tratamiento intensivo más tardío aumenta el sangrado sin ningún beneficio adicional.

### **Bibliografía**

*Brizzi, Kate T. Neurology Evidence: The Practice Changing Studies (p. 26). Wolters Kluwer Health. Edición de Kindle.*

*Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al; CHANCE Investigators. NEJM. 2013;369(1):11–19*

*Wang Y, Pan Y, Zhao Z, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack (CHANCE) trial: one-year outcomes. Circulation. 2015;132:40–46.*