

Agentes antiagregantes plaquetarios en la prevención secundaria del ictus isquémico

Lilia Fernández Dorta, Rosa Más, Javier Sánchez *

Centro de Productos Naturales, Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Avenida 25 y 158, Playa, Apartado Postal 6414, La Habana, Cuba *Instituto de Neurología y Neurocirugía, Calle 29 y H, El Vedado, La Habana, Cuba.

Recibido: 4 de diciembre 2014.

Aceptado: 26 de enero 2015.

Palabras clave: prevención secundaria, ictus, ATI, agentes antiagregantes plaquetarios.

Key words: secondary prevention, stroke, TIA, antiplatelet agents.

RESUMEN. Los sujetos que han presentado un accidente transitorio de isquemia (ATI) o un ictus tienen un riesgo elevado de presentar un evento recurrente. Los agentes antiagregantes plaquetarios representan la terapia de primera línea en la prevención secundaria del ictus isquémico. El presente trabajo resume el modo de acción, eficacia y eventos adversos de las drogas antiagregantes plaquetarias e incluye los resultados de diferentes estudios clínicos en la prevención secundaria del ictus isquémico. Los agentes antiplaquetarios aspirina, ticlopidina, clopidogrel y la combinación aspirina-dipiridamol de acción sostenida han mostrado reducir el riesgo de ictus isquémico después de un ATI o un ictus previo. La selección de la droga antiplaquetaria a indicar después de un ictus o un ATI debe ser individualizada tomando en consideración su eficacia, eventos adversos, costo y factores de riesgo de los pacientes

ABSTRACT. Subjects who have suffered a stroke or a transient ischemic attack (TIA) are at high risk for a recurrent event. Antiplatelet agents are the first line therapy for secondary prevention of ischemic stroke. The present review summarizes the mode of action, efficacy and adverse effects of antiplatelet agents, including the results of different clinical studies in the secondary prevention of ischemic stroke. Antiplatelet agents such as aspirin, ticlopidine, clopidogrel and the combination aspirin-extended-release dipyridamole have been shown to reduce the risk of ischemic stroke after a stroke or TIA. The selection of an antiplatelet agent after suffering a stroke or TIA should be individualized in terms of their efficacy, adverse effects, cost, and patients risk factors.

INTRODUCCIÓN

El ictus se ubica entre las tres primeras causas de mortalidad, la primera de discapacidad resultante y la segunda de demencia en sujetos de edad media y avanzada. Su tasa anual se está incrementando debido al aumento de la expectativa de vida de la población y de los pacientes que sobreviven un primer ictus.¹⁻⁵

Anualmente, cerca de 15 000 000 de personas sufren un ictus, de las cuales 5,5 000 000 mueren, y un 20 % de los que sobreviven requieren de cuidado institucional durante 3 meses y de un 15 a un 30 % sufren discapacidad permanente^{2,3} Por tanto, el ictus no solo afecta a quienes lo padecen, sino al entorno familiar, además de representar un enorme costo para los sistemas de salud.⁵

De acuerdo con las proyecciones realizadas hasta 2020, se estima que el ictus se mantendrá entre las tres principales causas de mortalidad en los países desarrollados y en vías de desarrollo,^{2,3} con tendencia similar en nuestro país.⁶ Además, se observa un aumento de su incidencia en edades más tempranas de la vida.⁶

La probabilidad de recurrencia de ictus a partir del primer año de haber sufrido un primer evento es del 12 % y después de los 5 años de un 30 %. Por otra parte, una historia previa de ictus aumenta el riesgo de muerte por causas cardiovasculares fundamentalmente a partir del tercer año.^{2,3,7,8}

El término ictus, de origen latino, ilustra el carácter brusco del proceso, ya que implica un déficit neurológico súbito debido a un grupo de trastornos de la circulación cerebral, cuya forma predominante es el ictus isquémico (75-85 %), seguido del ictus hemorrágico (20 %) y la hemorragia subaracnoidea (5-8 %).^{1,9}

El ictus isquémico puede tener un origen trombótico, embólico, lacunar o hemodinámico. El infarto trombótico se produce por la formación de un trombo o coágulo en una arteria cerebral que bloquea el flujo sanguíneo de su territorio de irrigación, mientras que el infarto embólico resulta de la obstrucción de una arteria cerebral por un coágulo formado en cualquier sitio del organismo que se traslada por el torrente sanguíneo hasta el encéfalo. El infarto lacunar es de pequeño tamaño (< 15 mm) y ocurre en vasos perforantes, mientras que el infarto hemodinámico se produce por la caída del flujo sanguíneo cerebral por causa fundamentalmente cardiovascular.⁹

El accidente transitorio de isquemia (ATI) es un importante predictor de riesgo de ictus. El mayor riesgo de un ictus recurrente se presenta en las primeras horas o días después de sufrir un ATI o ictus por lo que la prevención secundaria constituye la piedra angular en este tipo de pacientes.^{2,3}

Por definición clínica convencional, se diagnostica como ictus si los síntomas neurológicos persisten por más de 24 h y ATI si el evento neurológico focal dura menos de 24 horas. No obstante, mediante métodos de imágenes cerebrales, en un tercio de los pacientes con síntomas que duran menos de 24 h se ha encontrado evidencia de un infarto.¹⁰

Esto ha conducido a una nueva definición de ictus la cual es la más utilizada en los ensayos clínicos y requiere que los síntomas se prolonguen por más de 24 h o que exista la imagen de una lesión cerebral aguda relevante en aquellos pacientes que han tenido una desaparición rápida de los síntomas. La nueva definición de ATI consiste en un breve episodio de disfunción neurológica causada por un desorden del cerebro o isquemia de la retina con signos clínicos típicos de una duración menor de una hora y sin evidencia de infarto. Sin embargo, en la mayoría de los estudios publicados se utiliza la definición antigua.¹⁰

La aterosclerosis, causa subyacente del ictus, es un proceso inflamatorio caracterizado por cambios en la pared arterial. Tras el daño endotelial, las plaquetas se adhieren al subendotelio, se activan, estimulan la generación de trombina y favorecen la generación de trombos que interrumpen parcial o totalmente el flujo sanguíneo, provocan fenómenos trombóticos o pueden fracturarse y convertirse en fuente de embolismo arteria-arteria.¹¹

Tomando en consideración los antecedentes expuestos las plaquetas constituyen el blanco de acción de diferentes agentes terapéuticos (antiagregantes plaquetarios),¹² los cuales forman parte de las conductas universales a seguir en la prevención secundaria del ictus isquémico con el objetivo de restaurar el flujo sanguíneo en pacientes con antecedentes de ictus isquémico cuando no existen contraindicaciones específicas.

Estructura y función de las plaquetas

Las plaquetas, también conocidas con el nombre de trombocitos, son fragmentos de células derivadas de la médula ósea llamadas megacariocitos. Son células anucleadas en forma de disco que tienen un tiempo de vida media entre 8 y 10 d aproximadamente.¹³

La función principal de las plaquetas consiste en reconocer cualquier daño en el sistema vascular y responden actuando en el sitio de la lesión. Los fosfolípidos de la membrana cargados

negativamente proporcionan una superficie sobre la cual las enzimas de la coagulación pueden funcionar eficientemente, mientras que los receptores de las glicoproteínas sobre la superficie de las plaquetas actúan como puntos de unión tanto para otras plaquetas como para varios componentes del plasma que son necesarios para la formación del coágulo.^{13,14}

Las plaquetas están muy involucradas en la aterotrombosis, ya que ellas son activadas por el daño que ocurre en el endotelio de la pared arterial. Este proceso es complejo y cuenta de tres fases.¹⁵

Adhesión plaquetaria En condiciones normales, las plaquetas están en reposo, circulando a través de los vasos sanguíneos sin interactuar con otras células.¹⁶ Cuando se detecta un daño en la pared de un vaso, las plaquetas comienzan a adherirse al endotelio en cuestión de segundos.¹⁴ Los catalizadores para esta interacción son los constituyentes expuestos del subendotelio, incluyendo el colágeno, el factor de von Willebrand (FvW), fibronectina, laminina y trombospodina. Las plaquetas tienen en su superficie receptores que interactúan con estos constituyentes¹⁶ lo que les permite no ser arrastradas por el torrente sanguíneo y mantener su adhesión en el sitio de la lesión. El colágeno constituye el componente más trombogénico de la matriz del subendotelio, pero requiere de FvW para estabilizar su interacción con el receptor de la glicoproteína (GP) Ia/IIa de la plaqueta. Una vez que la plaqueta se ha enlazado tanto con el colágeno como con el FvW (vía del complejo receptor de la glicoproteína GP Ib/IX/V), la plaqueta cambia de forma discoidal a esférica.¹⁷ Este cambio conformacional constituye la señal inicial que estimula sucesivos cambios morfológicos de la célula hasta adoptar una forma hemisférica, lo que incrementa el área de superficie en contacto con la pared arterial. Así, la adherencia de las plaquetas se hace más firme, pero esta adhesión permanece reversible. La adhesión irreversible se logra como resultado de otra cascada de señales que causan un extensivo aplanamiento de la plaqueta sobre el sitio dañado.¹⁷

Activación plaquetaria. Es el proceso mediante el cual los cambios de forma de las plaquetas en reposo se convierten en una parte integral de la formación del coágulo. El enlace del colágeno y el FvW a los receptores de la plaqueta desencadenan señales intracelulares mediadas por calcio. Esto trae aparejado una degranulación de las vesículas que almacenan sustancias activadoras de las plaquetas [difosfato de adenosina (ADP) y serotonina], la síntesis de tromboxano A₂ (TXA₂), un activador plaquetario, vasoconstrictor y un incremento de la población de receptores GP IIb/IIIa en la superficie de la plaqueta. Al mismo tiempo, el TXA₂, el ADP circulantes y otros agonistas solubles (alfa-trombina y epinefrina) se enlazan, se adhieren a las plaquetas e inducen sinérgicamente su activación. Así, la activación plaquetaria es amplificada por varias vías de retroalimentación secundarias.¹⁵

Otro paso importante en la activación de las plaquetas es la exposición de los componentes de los fosfolípidos de la membrana sobre la superficie de la plaqueta. Esto desencadena la bien conocida cascada de la coagulación,¹⁸ que al final resulta en la generación de fibrina insoluble, la cual provee una estabilización de los enlaces cruzados entre plaquetas adyacentes. Las interacciones entre las plaquetas activadas, los cofactores de la coagulación y sus enzimas asociadas resultan en la generación de una gran cantidad de trombina, la cual es un potente estimulante de la activación plaquetaria.

Agregación plaquetaria. La fase siguiente a la activación de las plaquetas se conoce con el nombre de agregación plaquetaria, la cual se entrelaza con los últimos estados de la cascada de la coagulación y se solapa de algún modo con la fase de activación de las plaquetas. La agregación está fundamentalmente mediada por los receptores GP IIb/IIIa de la superficie de las plaquetas que enlazan varias proteínas de adhesión. Esos receptores tienen una baja afinidad por sus ligandos bajo condiciones de reposo pero durante la activación de las plaquetas se activan. El fibrinógeno constituye una de las más importantes moléculas de adhesión que se enlaza a los

receptores GP IIb/IIIa. Debido a que la activación de las plaquetas incrementa la densidad de los receptores en la superficie, se puede enlazar más fibrinógeno, con lo que se alcanza una elevada concentración que permite la conversión a fibrina mediada por trombina. Concomitantemente, los receptores GP IIb/IIIa sobre la superficie de las plaquetas inmovilizan otras proteínas solubles de adhesión tales como FvW, fibronectina y vitronectina. El conjunto de estos procesos atrae más plaquetas al sitio del daño y el enlace de fibrinógeno estimula el enlace cruzado de la fibrina con nuevas plaquetas. La fibrina fortalece la estructura, permitiendo que continúe la agregación plaquetaria, la formación del trombo y su crecimiento.^{13,14}

Clasificación de los agentes antiplaquetarios.

Los antiagregantes plaquetarios o agentes antiplaquetarios incluyen los inhibidores de la ciclooxigenasa: aspirina [ácido acetilsalicílico (ASA)] y trifusal, inhibidores de la fosfodiesterasa [dipiridamol (DP) y cilostazol] e antagonistas de receptores plaquetarios, los cuales se subdividen en antagonistas de los receptores de ADP (ticlopidina, clopidogrel, prasugrel) y antagonistas de los receptores de GP IIb/IIIa (eptifibatide, tirofiban, abciximab).¹²

Inhibidores de la ciclooxigenasa

El ASA es el agente antiplaquetario más antiguo y comúnmente usado. Actúa a través de la inhibición de las isoformas 1 y 2 de la enzima ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2), las cuales son secretadas por las plaquetas activadas. Al inhibir la COX-1 disminuye la síntesis de TXA₂ y como consecuencia, la agregación plaquetaria. Debido a que la acetilación de la COX por ASA es irreversible, la síntesis del TXA₂ se afecta por el tiempo de vida media de las plaquetas. Esto significa, que aunque sean bajas las dosis de ASA son capaces de inhibir la agregación plaquetaria.¹⁹

Por su parte, la inhibición de la COX-2, con su efecto antiinflamatorio, disminuye la inflamación vascular en el sitio de la placa ateromatosa y eso a su vez, reduce la infiltración de células mononucleares.¹²

Los eventos adversos más frecuentes asociados al ASA son los gastrointestinales (náuseas, ardor gastrointestinal, hipersecreción ácida, dolor epigástrico, úlcera péptica y hemorragias) que generalmente resultan dependientes de la dosis debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas en la mucosa gástrica.¹⁹ El tratamiento a largo plazo puede estar asociado a un incremento del riesgo de ictus hemorrágico.²¹

El trifusal (Trifluorosalicílico) presenta similitudes estructurales con los salicilatos, pero no es derivado del ASA.²² El trifusal bloquea irreversiblemente la COX-1 e inhibe ligeramente la COX-2 de forma tal que solo reduce moderadamente la síntesis de prostaciclina.^{23, 24, 25} Además, tanto el trifusal como su metabolito activo, el ácido 2-hidroxi-4-trifluorometilbenzoico (HTB), inhiben la degradación del monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) plaquetario y endotelial disminuyendo la activación plaquetaria y la interacción con células endoteliales.²⁶

Entre las complicaciones descritas para el trifusal se encuentran sus efectos fotoalérgicos.²⁷

Inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE)

El DP inhibe la enzima fosfodiesterasa que inactiva el AMPc, aumentando así la concentración citoplasmática de AMPc. El incremento intraplaquetario de AMPc reduce la activación de segundos mensajeros citoplasmáticos y esto conduce a una reducción de la agregación plaquetaria. Por otra parte, también estimula la liberación de prostaciclina e inhibe la formación de TXA₂.^{19,27,28} Estos efectos son de corta duración, por lo que se requieren dosis repetidas o preparaciones de acción sostenida para inhibir la función plaquetaria por 24 horas. El evento adverso más común del DP lo constituye la cefalea.¹⁰

El cilostazol inhibe selectivamente las isoenzimas PDE3 y la PDE3A (subtipo cardiovascular) a través de un mecanismo AMPc competitivo. La inhibición de la agregación plaquetaria por una

parte parece obedecer a una disminución de las concentraciones intracelulares de calcio resultantes del incremento de los niveles de AMPc²⁹ y por otra sugiere que el cilostazol puede inhibir la función plaquetaria suprimiendo la activación de la GP IIb/IIIa.³⁰

Los eventos adversos descritos para el cilostazol incluyen cefalea, palpitaciones y diarrea, además está contraindicado en pacientes con falla cardíaca congestiva.^{31,32}

Agentes que antagonizan al receptor del ADP

Las tienopiridinas son antagonistas al receptor de la adenosina y representan agentes antiplaquetarios potentes que inhiben la agregación plaquetaria dependiente de ADP (vía del receptor, ADP P2Y₁₂)

La ticlopidina fue el primer agente antiplaquetario de la familia de las tienopiridinas que se usó y al igual que la ASA tiene efectos inhibidores sobre las plaquetas que son irreversibles.

Sus principales eventos adversos son neutropenia marcada, la que generalmente desaparece una vez suspendido el tratamiento.³³ Además, aunque con una baja frecuencia la ticlopidina ha estado asociada a trombocitopenia grave, pero reversible, anemia aplásica e hipercolesterolemia.^{19,33}

El clopidogrel está relacionado química y farmacológicamente con la ticlopidina pero tiene un mejor perfil de seguridad y es considerado la tienopiridina de elección.³⁴⁻³⁶ Algunos pacientes han sido considerados no respondedores o resistentes al clopidogrel,³³ por otra parte, el uso concomitante con estatinas como la simvastatina y la atorvastatina puede interferir con su efecto antiagregante plaquetario modificando su biodisponibilidad sistémica y su eficacia clínica.³³

El prasugrel también pertenece a la familia de las tienopiridinas^{37,38} y presenta actividad biológica similar al clopidogrel.³⁹ Su estructura química le permite una eficiente conversión a su metabolito activo (R-138727) que se une de forma específica e irreversible al receptor ADP P2Y₁₂.³⁷

Antagonistas de los receptores GP IIb/IIIa.

Ellos constituyen otro grupo de agentes antiplaquetarios que actúan a través del bloqueo del enlace del fibrinógeno al receptor GP IIb/IIIa de la plaqueta. En este grupo se encuentran abciximab, eptifibatide y tirofiban.¹⁵

El abciximab es un anticuerpo monoclonal que causa un bloqueo competitivo de larga duración del receptor GP IIb/IIIa.^{19,36} Su principal complicación son los eventos hemorrágicos.⁴⁰ Entre los eventos adversos asociados a su uso, además del riesgo de hemorragia, están su capacidad inmunogénica y trombocitopenia.^{33,41}

El eptifibatide es un péptido cíclico que se une reversiblemente al receptor GP IIb/IIIa.¹⁹ En los pacientes tratados con este fármaco, se ha producido un incremento de las complicaciones hemorrágicas^{42,43} y en algunos casos asociadas a trombocitopenia posiblemente inmunomediada.³³

El tirofiban es una molécula pequeña no peptídica que también se une reversiblemente al complejo GP IIb/IIIa.¹⁹ En un pequeño porcentaje de pacientes, se ha reportado trombocitopenia marcada, probablemente de tipo inmune.^{28, 33,44}

Ellos son beneficiosos cuando se administran por vía intravenosa, especialmente, en pacientes con cirugía coronaria, pero no son apropiados para una terapia oral de mantenimiento a largo plazo. En estudios fase III la administración oral de estos agentes ha mostrado un incremento de la mortalidad total y el sangrado.¹⁵

Terapia antiagregante plaquetaria utilizada en la prevención secundaria del ictus no cardioembólico o ATI.

Existen cuatro agentes antiplaquetarios aprobados por la FDA que han mostrado reducir el riesgo de ictus después de un ictus o un ATI. Ellos son la ASA, la combinación ASA-DP, clopidogrel y ticlopidina.¹⁰ Como promedio estos agentes reducen en un 22 % el riesgo relativo (RR) de ictus, infarto o muerte aunque existen diferencias importantes entre ellos que deben ser tomadas en

cuenta en la selección de la terapia a aplicar.⁴⁵ También se han realizado estudios con terapias combinadas de estas drogas.¹⁰ (Tabla 1).

Tabla 1. Resumen de Ensayos clínicos con agentes antiagregantes plaquetarios

Estudio	N	Agente utilizado	Tiempo de seguimiento	de	Variable principal de eficacia	Hallazgos
DUTCH-TIA	3131	<ul style="list-style-type: none"> ASA (30mg/d) ASA (283mg/d) 	2,6 años		Ictus o IMA no fatal o muerte por causa vascular	No diferencias significativas entre dosis. ASA 30 mg (14,7 %) vs ASA 283 mg (15,2 %)
UK-TIA	2435	<ul style="list-style-type: none"> ASA (300mg/d) ASA (1200mg/d) Placebo 	Aprox. 4 años		Ictus o IMA no fatal o muerte por causa vascular	R RR 15% (ASA vs placebo). No diferencia significativas entre dosis de ASA
SALT	1360	<ul style="list-style-type: none"> ASA (75mg/d) Placebo 	32 meses		Ictus o muerte	R RR 18% (ASA vs placebo)
CATS	1053	<ul style="list-style-type: none"> Ticlopidina (250mg/d) 2xdia Placebo 	24 meses		Ictus o IMA no fatal o muerte por causa vascular	R RR 30 % (ticlopidina vs placebo)
TASS	3069	<ul style="list-style-type: none"> Ticlopidina (250mg/d) 2vd ASA (650mg/d) 2v/d 	3 años		Ictus fatales y no fatales	R RR 21% (ticlopidina vs ASA) R RR 12% (ticlopidina vs ASA) ictus o muerte por cualquier causa.
AAASPS	1809	<ul style="list-style-type: none"> Ticlopidina (250mg/d) 2vd ASA (325mg/d) 2v/d 	2 años (interrumpido)		Ictus o IMA no fatal o muerte por causa vascular	R RR 1,22% ticlopidina vs ASA
CAPRIE	19185	<ul style="list-style-type: none"> Clopidogrel (75mg/d) ASA (325mg/d) 	1-3 años		Ictus o IMA no fatal o muerte por causa vascular	R RR 87 % clopidogrel vs ASA RRR 7,3% clopidogrel vs ASA (solo para ictus)
MATCH	7599	<ul style="list-style-type: none"> Clopidogrel (75mg/d) Clopidogrel (75mg/d)-ASA(75g/d) 	3,5 años		Rehospitalizaciones por Ictus o IMA no fatal o muerte por causa vascular	R RR 6,4% ASA-clopidogrel vs Clopidogrel
CHARISMA	15603	<ul style="list-style-type: none"> Clopidogrel (75 mg)-ASA (75-162 mg) ASA (75-162 mg)-placebo 	28 meses		Ictus, IMA, muerte por causa cardiovascular	RRR 0,93 % clopidogrel-ASA vs ASA-placebo
ESPS-1	2500	<ul style="list-style-type: none"> ASA (325mg)-DP (75 mg) 3 v/d Placebo 	2 años		Ictus o muerte	R RR 33% ASA-DP vs placebo R RR 38% ASA-DP vs placebo (solo para ictus).

ESPS2	6602	<ul style="list-style-type: none"> ASA (25 mg/ 2v/d) DP de acción mantenida (200mg 2v/d) ASA (25mg 2 v/d)- DP de acción sostenida (200mg 2v/d) Placebo 	2 años	Ictus, muerte, ictus+muerte	R RR 16% DP vs placebo R RR 18% ASA vs placebo R RR (37 %) ASA+DP vs placebo (solo para ictus) RRR 23 % ASA-DP vs ASA RRR 25 % ASA-DP vs DP
ESPRIT	2739	<ul style="list-style-type: none"> ASA (30-325mg) ASA (200mg 2v/d-DP (75 mg) 3 v/d 	3,5 años	Ictus, IMA no fatales, muerte por causa vascular, complicaciones con sangramientos mayores	ASA-DP (13%) ASA (16 %) R RA 1 % por año
PRoFESS	20332	<ul style="list-style-type: none"> ASA (25 mg)- DP (200mg) 2v/d Clopidogrel (75 mg) 1 v/d 	2,5 años	Recurrencia de Ictus. . IMA no fatales, muerte por causa vascular, (variable secundaria de eficacia	ASA-DP (9%) clopidogrel (8,8 %) ASA-DP (13,1), clopidogrel (13,1%) para variable secundaria.

IMA- Infarto agudo del miocardio, ASA- Aspirina, DP- Dipiridamol, RRR- Reducción del Riesgo Relativo, RRA- Reducción del Riesgo Absoluto.

Dutch TIA- *Dutch Transient Ischemic Attack Trial*, UK-TIA- *The United Kingdom Transient Ischaemic Attack Aspirin Trial*, SALT- *The Swedish Aspirin Low-Dose trial*, CATS-*The Canadian American Ticlopidine Study*, TASS- *The Ticlopidine Aspirin Stroke Study*, AAASPS- *The African American Aspirin Stroke Prevention Study (AAASPS)*, CAPRIE- *Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events*, MATCH- *The Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-Risk Patients study*, CHARISMA- *The Clopidogrel for high Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, management, and avoidance Trial*, FASTER- *The Fast Assessment of Stroke and Transient Ischemic Attack to Prevent Early Recurrence trial*, CHANCE- *The Clopidogrel in High-Risk Patients With Acute Nondisabling Cerebrovascular Events*, ESPS-1- *The European Stroke Prevention Study-1*, ESPS-2- *The European Stroke Prevention Study-2*, ESPRIT- *European / Australian Stroke Prevention in Reversible Ischemic Trial*, PROFESS- *The prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes Trial*.

En un metaanálisis publicado por la *American Stroke Association*, se analizaron los resultados de 21 ensayos aleatorizados, en el que se comparó la terapia antiplaquetaria vs. placebo en 18 270 pacientes con un ATI o ictus previo. El uso de la terapia antiplaquetaria fue asociada con un 28 % de reducción del RR (RRR) de ictus no fatales y un 16 % de reducción de ictus fatales.⁴⁵

Aspirina

Existen evidencias muy sólidas que hablan a favor de los beneficios del ASA en la prevención secundaria del ictus.^{46- 48} y constituye el medicamento más usado en la prevención secundaria de esta patología.⁴⁵ Varios ensayos clínicos han comparado diferentes dosis de ASA buscando el balance óptimo entre eficacia y seguridad.⁴⁹

En un metaanálisis de estudios de prevención secundaria controlados con placebo, la terapia con ASA redujo el RR en un 15 % para cualquier tipo de ictus (hemorrágico o isquémico).⁵⁰ La magnitud del beneficio fue similar para dosis de 50-1 500 mg/día,^{45-48, 51} aunque los datos para la dosis de 75 mg son limitados.⁴⁵ En contraste con lo anterior la toxicidad varía con la dosis. La principal toxicidad del ASA es la hemorragia gastrointestinal y se ha observado que dosis altas están asociadas a un mayor riesgo.^{47, 48}

En pacientes que usan dosis bajas de ASA (≤ 325 mg/d) por períodos prolongados, el riesgo anual de hemorragia gastrointestinal es 0,4 %, el cual es 2,5 veces el riesgo de los que no la usan.^{47, 48, 52, 53} Aunque el ASA está asociado a un incremento del riesgo de estas hemorragias, este es menor que el riesgo de sufrir un nuevo ictus isquémico por lo que el balance riesgo beneficio justifica su uso.⁵⁴

En el estudio *Dutch Transient Ischemic Attack* (Dutch TIA),⁴⁸ se compararon dosis de 30 mg/d y 283 mg/d de ASA en pacientes con antecedente de ictus o ATI. No se encontraron diferencias significativas entre ambas dosis 14,7 % (30 mg/d) y 15,2 % (283 mg/d) con relación a la variable compuesta por infarto agudo del miocardio (IMA), ictus no fatales o muerte por causa vascular. Sin embargo, la dosis más baja produjo menos complicaciones relacionadas con el sangrado.

En el estudio *United Kingdom Transient Ischaemic Attack* (UK-TIA)⁴⁷ los pacientes que habían sufrido un ictus o ATI se distribuyeron aleatoriamente en tres grupos que recibieron placebo, ASA (1200 mg/d) o ASA (300 mg/d). No hubo diferencias significativas entre los grupos que recibieron ASA en relación con la variable primaria de eficacia compuesta por IMA, ictus no fatales o muerte de origen vascular. La RRR de los grupos que recibieron ASA con respecto al placebo fue del 15 %. Al igual que en el estudio Dutch TIA⁴⁸ la dosis mayor de ASA mostró mayor gastrotoxicidad relacionada con síntomas gastrointestinales y episodios de sangrado.

En el estudio *The Swedish Aspirin Low-Dose trial* (SALT)⁵¹ los pacientes fueron aleatorizados en dos grupos: uno recibió ASA (75 mg/d) y el otro placebo. El grupo que recibió ASA tuvo una RRR de 18 % de la variable primaria de eficacia (ictus o muerte) con respecto al placebo. Con este estudio se demostró que dosis bajas de ASA tienen efecto beneficioso sobre la prevención secundaria del ictus.

Debido a los efectos adversos del ASA, principalmente el sangrado y en especial, el gastrointestinal, se han realizado varios ensayos clínicos para determinar la dosis efectiva más baja de ASA para prevenir el IMA y el ictus.

The *Antithrombotic Trialist' Collaboration* revisó 287 estudios que involucraron 135 000 pacientes, donde se comparó la terapia antiplaquetaria con grupos placebo.²² Ellos concluyeron que dosis de 75 a 325 mg de ASA eran efectivas y que dosis mayores a 325 mg/d no aportaban beneficios adicionales. También observaron que las dosis de 75 a 150 mg/d fueron tan efectivas como la dosis de 325 mg y que los efectos de dosis menores de 75 mg fueron menos evidentes.⁴⁵

La mayoría de los autores coinciden en que la dosis óptima es 325 mg/d o menos.⁴⁹ Sin embargo, no existe un acuerdo de si la dosis óptima es 80, 160 o 325 mg/d. De no ser por sus efectos adversos y tomando en consideración el bajo costo del ASA se recomendaría una dosis de 325 mg/d para asegurar su eficacia. Sin embargo, con el objetivo de minimizar la toxicidad gastrointestinal y el sangrado, se recomienda la dosis más baja de ASA que sea consistentemente efectiva en prevenir el IMA y el ictus.

La Guía de la *American Stroke Association* para la Prevención Secundaria de Ictus o ATI en pacientes con ictus isquémico o ATI previo recomienda dosis de ASA de 50 a 325 mg/d para reducir la recurrencia de estos eventos. Por otra parte, señala que no hay evidencia de que el aumento de la dosis de ASA aporte beneficios adicionales en aquellos pacientes que tomando ASA hayan repetido un ictus isquémico.¹⁰

Desafortunadamente algunos pacientes experimentan eventos aterotrombóticos a pesar del tratamiento con ASA. El término resistencia al ASA se utiliza para definir diferentes fenómenos.⁵⁵

En un caso representa la ocurrencia de eventos tromboembólicos en pacientes que reciben ASA, pero también es usado para describir fallos relacionados con la inhibición plaquetaria. Hasta ahora la resistencia al ASA ha sido estudiada principalmente en pacientes con enfermedad cardiovascular. En estos estudios los no respondedores oscilan entre un 8 % y 29 %. No obstante, la resistencia al ASA presente en algunos pacientes que han sufrido un ictus no es muy común, por lo que no invalida su uso. Sin embargo, sería interesante evaluar la función plaquetaria en los pacientes tratados con ASA, aunque aún esto no constituye una recomendación general.

Ticlopidina

La ticlopidina ha sido evaluada en tres ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con enfermedad cerebrovascular.⁵⁶⁻⁵⁸ En el estudio *Canadian American Ticlopidine Study* (CATS) se comparó la ticlopidina (250 mg dos veces al día) vs. placebo en 1 053 pacientes que habían

sufrido un ictus aterotrombótico o lacunar. Después de una media de seguimiento de 2 años los pacientes asignados a la terapia con ticlopidina presentaron una RRR (30 %) de la variable primaria de eficacia (IMA, ictus o muerte por causa vascular). con respecto al grupo placebo.⁵⁶

En el estudio *Ticlopidine Aspirin Stroke Study* (TASS) se comparó la ticlopidina 250 mg dos veces al día (500 mg/d) con ASA (650 mg) con el mismo esquema (1 300 mg/d), la ticlopidina fue asociada con un 21 % de RRR de ictus fatales y no fatales con respecto al grupo que recibió ASA. Sin embargo, los beneficios de la ticlopidina no fueron tan grandes considerando la variable compuesta por ictus y muerte por cualquier causa (reducción del RR-12 %).⁵⁷

Finalmente, el estudio *African American Aspirin Stroke Prevention Study* (AAASPS) incluyó 1809 pacientes negros con un ictus no cardioembólico, los cuales se distribuyeron aleatoriamente para recibir (250 mg) de ticlopidina o ASA (325 mg) dos veces al día.²⁹ Este estudio terminó prematuramente debido a que no demostró beneficios significativos de la ticlopidina sobre el ASA. La RRR del grupo que recibió ticlopidina vs. ASA fue de 1.22 % con relación a la variable primaria de eficacia compuesta por IMA, ictus o muerte por causa vascular.⁵⁸

Los efectos adversos más comunes de la ticlopidina fueron: diarrea (12 %), otros síntomas gastrointestinales y rash, con una frecuencia de complicaciones hemorrágicas similar al ASA. En los estudios CATS⁵⁶ y TASS⁵⁷ ocurrió neutropenia aproximadamente en el 2 % de los pacientes tratados y fue severa en < 1 % y casi siempre reversible al retirar el medicamento. También se ha descrito la trombocitopenia púrpura.

Clopidogrel

En el estudio *Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events* (CAPRIE)⁵⁹ 19 000 pacientes con ictus, IMA, o enfermedad vascular periférica fueron aleatorizados en dos grupos: ASA (325 mg/d) o clopidogrel (75 mg/d). La RRR de la variable primaria de eficacia compuesta por ictus isquémico, IMA o muerte por causa vascular fue 8,7 % en los pacientes tratados con clopidogrel comparado con los que recibieron ASA. Sin embargo, la mejoría en la eficacia del clopidogrel sobre el ASA se atribuye a los resultados obtenidos en el grupo de pacientes con enfermedad vascular periférica donde la RRR del clopidogrel vs. ASA fue de 23,8 %. En contraste, entre los pacientes con historia previa de ictus, la RRR para la variable primaria de eficacia fue mucho menor (7,3 %).

El clopidogrel ha mostrado una seguridad comparable al ASA, pero superior a la ticlopidina. Al igual que en los pacientes tratados con ticlopidina, la diarrea y el rash son más frecuentes en pacientes tratados con clopidogrel que en aquellos que reciben ASA, pero los síntomas gastrointestinales y las hemorragias son menos frecuentes que en aquellos que toman ticlopidina o ASA. La neutropenia no es un problema y en pocos casos, se ha manifestado la trombocitopenia púrpura.⁶⁰

Existen evidencias de que los inhibidores de la bomba de protones como el omeprazol reducen la eficacia del clopidogrel por lo que la administración de este fármaco en pacientes que toman clopidogrel puede conducir a un incremento del riesgo de eventos vasculares (IMA e ictus).⁶¹

Terapia combinada clopidogrel-ASA

En el estudio *Management of Atherothrombosis with clopidogrel in high-risk patients with recent AIT or ischemic stroke* (MATCH)⁶² se incluyeron 7599 pacientes que habían presentado un ictus o ATI previo y factores vasculares adicionales de riesgo. Los pacientes se distribuyeron aleatoriamente en dos grupos: clopidogrel (75 mg/d) o la terapia combinada clopidogrel (75 mg/d)-ASA (75 mg/d). La variable de eficacia primaria estaba compuesta por las re-hospitalizaciones por ictus isquémico, IMA o muerte por causas vasculares. Durante un periodo de seguimiento de 3.5 años la terapia combinada no aportó beneficios significativos con relación a la reducción de la variable principal de eficacia con respecto a la monoterapia. La RRR fue de 6,4 % para el grupo que recibió clopidogrel ASA vs. el grupo tratado con clopidogrel. Aunque la

terapia clopidogrel ASA se recomienda para pacientes con síndromes coronarios agudos los resultados de este estudio no sustentan un riesgo beneficio similar para pacientes con ictus o ATI quienes comienzan el tratamiento en la fase aguda. Por otra parte, hubo mayor número de episodios de sangrado en el grupo clopidogrel-ASA que en el grupo clopidogrel (2,6 % vs. 1,3 %).

La combinación clopidogrel-ASA ha sido comparada con ASA en dos estudios de prevención secundaria,^{63,64} y en ninguno se demostró un beneficio de la terapia combinada. Sin embargo, el clopidogrel no ha sido comparado con placebo en la prevención secundaria del ictus.

The Clopidogrel for high Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, management, and avoidance (CHARISMA),⁶⁴ incluyó 15 603 pacientes con evidencia clínica de enfermedad cardiovascular o múltiples factores de riesgo. Transcurrido un tiempo de 28 meses solo hubo una RRR de 0,93 % para la variable principal de eficacia compuesta por IMA, ictus, o muerte por causa cardiovascular. El análisis de un subgrupo de pacientes que presentaron un ictus previo mostró un incremento del riesgo de sangrado en los pacientes que fueron tratados con la combinación clopidogrel-ASA. Por otra parte, no hubo beneficios significativos en aquellos pacientes que recibieron la terapia combinada comparada con los que recibieron la monoterapia con ASA. Los resultados de este estudio refuerzan las recomendaciones de los lineamientos de la AHA-ASA y de las guías de ACCP donde se expresa que la combinación ASA-clopidogrel debe ser reservada para poblaciones especiales que requieran esta combinación de drogas antiplaquetarias como por ejemplo, aquellos pacientes implantados con stent.

The Fast Assessment of Stroke and Transient Ischemic Attack to Prevent Early Recurrence (FASTER) trial⁶³ se realizó con el objetivo de comparar la eficacia de la terapia combinada clopidogrel-ASA vs ASA en pacientes que habían sufrido un ATI o ictus menor 24 h antes del comienzo de la administración de la terapia. Este estudio fue interrumpido debido a un ritmo lento de la fase de reclutamiento de los pacientes.

En un estudio reciente realizado en China [*The Clopidogrel in High-Risk Patients with Acute Nondisabling Cerebrovascular Events* (CHANCE)]⁶⁵ se reclutaron los pacientes dentro de las 24 h de iniciado el evento (ictus o ATI) con el objetivo de evaluar la recurrencia del evento en pacientes tratados con la terapia combinada clopidogrel-ASA vs la monoterapia con ASA. Los resultados de este estudio mostraron una reducción en la recurrencia del ictus a los 90 d de iniciada la terapia en los pacientes tratados con la combinación clopidogrel-ASA (8.6 %) vs ASA (11,7 %). No obstante, los resultados de este estudio no son suficientes y se precisa de la realización de otros ensayos clínicos para justificar la terapia combinada clopidogrel-ASA en la prevención secundaria del ictus o el ATI.

Combinación de la terapia combinada dipiridamol de acción sostenida-ASA.

La combinación DP-ASA ha sido investigada en varios ensayos clínicos aleatorizados. El estudio *The European Stroke Prevention Study* (ESPS-1) incluyó 2500 pacientes, los cuales fueron aleatorizados y recibieron placebo o la combinación de ASA (325 mg/d)-DP de acción sostenida (75 mg/d) tres veces al día.⁶⁶ Después de 24 meses la comparación de la terapia combinada redujo el RR de ictus y de muertes en un 33 %, así como el riesgo de ictus en un 38 % con respecto al grupo placebo. Este estudio no incluyó un grupo que recibiera la monoterapia con ASA, por lo que no fue posible evaluar los beneficios que aportaría la adición de DP.

Posteriormente, se realizó el estudio ESPS-2⁶⁷ con un diseño factorial donde se aleatorizaron 6 602 pacientes que habían sufrido un ictus o ATI previo. En este ensayo, se utilizó DP de diferente formulación y una dosis de ASA similar a la utilizada en el estudio ESPS-1.⁶⁵ Los grupos tratados recibieron dos veces al día la terapia combinada ASA (25 mg) -DP de acción sostenida (200 mg), ASA (25 mg), DP de acción sostenida (200 mg) y placebo. El riesgo de ictus fue reducido significativamente en un 18 % en el grupo que recibió ASA, 16 % en el grupo DP y 37 % en el grupo que recibió la terapia combinada, en todos los casos vs. placebo. En ninguno de los

tratamientos se produjo disminución de la muerte. La terapia combinada fue superior a la monoterapia con ASA al reducir la recurrencia de ictus en un 23 % y de la variable compuesta por ictus o muerte en un 13 %. La terapia combinada también resultó superior al DP en relación con la recurrencia de ictus (RRR en un 25 %).

El efecto adverso más común del DP de acción sostenida fue la cefalea. El sangramiento no se incrementó significativamente por el uso del DP, pero la cefalea y los síntomas gastrointestinales fueron más comunes en el grupo que recibió la terapia combinada.

La interpretación de los resultados de este estudio fue complicada por problemas relacionados con la calidad de los datos reportados por los investigadores, la baja dosis de ASA utilizada y la selección de un grupo placebo cuando ya se conocía que el ASA era la terapia más común utilizada en muchos países.

El tercer estudio fue el *European /Australian Stroke Prevention in Reversible Ischemic Trial* (ESPRIT) con un diseño abierto prospectivo y aleatorizado con el objetivo de comparar la terapia combinada ASA vs. ASA-DP en la prevención secundaria de pacientes que habían sufrido un ATI o ictus dentro de los seis meses previos a la inclusión en el estudio.⁶⁸ Aunque la dosis de ASA varió en un intervalo de 30 mg a 325 mg diarios, la dosis media de cada grupo fue de 75 mg/d. En el grupo asignado al DP el 83 % de los pacientes tomaron DP de acción sostenida y el resto de liberación inmediata. Después de 3,5 años de seguimiento los resultados evidenciaron que la combinación de ASA-DP de acción sostenida fue superior a la monoterapia con ASA (13 % y 23 %), respectivamente.

El cuarto estudio clínico fue el PROFESS (*The prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes*) en el que se incluyeron 20 332 pacientes que habían presentado un ictus isquémico no cardioembólico, los cuales tuvieron un periodo de seguimiento de 2,5 años.⁶⁹ En este estudio se comparó el clopidogrel (75 mg al día) con la combinación ASA (25 mg)-DP de acción sostenida (200 mg) dos veces al día. En el grupo que recibió la terapia ASA-DP se presentó una recurrencia de ictus en el 9 % de los participantes comparado con el 8,8 % del grupo que recibió clopidogrel (HR, 1,01; 95 % CI, 0,92–1,11), debido a que el límite superior del intervalo de confianza sobrepasó el margen de no inferioridad establecido (HR, 1,075) los investigadores concluyeron que los resultados fallaron en demostrar que la terapia ASA-DP no fuera inferior a la monoterapia con clopidogrel. Aunque no se detectaron diferencias significativas entre grupos con relación al riesgo de hemorragia intracraneal, el riesgo de hemorragia gastrointestinal se incrementó de forma significativa en los pacientes que recibieron la terapia combinada con respecto al clopidogrel.

En un estudio más reciente (EARLY trial), se comparó la terapia combinada ASA (25 mg)-DP de acción sostenida (200 mg) administrados dos veces al día con la monoterapia con ASA (100 mg/d) para evaluar a los 90 d la función neurológica a través de la Escala Rankin modificada. La terapia se aplicó dentro de las 24 h de iniciados los síntomas. Los resultados obtenidos no evidenciaron diferencias significativas entre grupos.⁷⁰

Nuevos agentes antiagregantes plaquetarios

Existen tres drogas antiplaquetarias que han sido investigadas por su potencial eficacia en la prevención secundaria del ictus: trifusal, cilostazol y sarpogrelate.⁷¹⁻⁷³

Un estudio reciente de no inferioridad falló en mostrar la superioridad del sarpogrelate con respecto al ASA.⁷¹ El trifusal también ha sido examinado en varias pruebas, pero no se ha encontrado que sea superior al ASA.⁷³

El cilostazol ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de la claudicación intermitente. No obstante, se están realizando estudios con el objetivo de demostrar su eficacia en el tratamiento del ictus. En un estudio piloto a doble ciegas y aleatorizado, se evaluó la eficacia del cilostazol versus ASA en 720 pacientes que habían presentado un ictus previo.⁷² Durante un periodo de

seguimiento de 12 a 18 meses el grupo asignado al cilostazol no mostró reducciones significativas de la variable primaria de eficacia (ictus) con respecto al ASA.

En un estudio fase III de no inferioridad 2757 pacientes asiáticos que presentaron un ictus no cardioembólico fueron aleatorizados en dos grupos, uno recibió cilostazol (100 mg) dos veces al día y el otro recibió ASA (81 mg) una vez al día.⁷⁴ Después de una media de seguimiento de 29 meses, la incidencia de recurrencia de ictus (variable primaria de eficacia) fue inferior en el grupo cilostazol (2,76 %) que en aquellos que recibieron ASA (3,71 %). La incidencia de hemorragia intra o extracraneal fue menor en el grupo cilostazol comparado con ASA y en particular, la incidencia de ictus hemorrágico fue significativamente menor en los pacientes que recibieron cilostazol. No obstante a estos resultados, se precisa de la conducción de otros estudios en poblaciones no asiáticas para corroborar estos resultados.

El terutroban fue comparado con la ASA en un estudio que reclutó más de 19 000 pacientes con ictus isquémico y ATI.⁷⁵ Los resultados obtenidos no demostraron una eficacia superior al ASA por lo que el estudio fue detenido.

En resumen, hasta el momento, la FDA no ha aprobado ninguno de esos nuevos agentes para la prevención secundaria del ictus isquémico.⁷⁶

Selección de la terapia oral antiplaquetaria

La selección del agente antiagregante plaquetario a utilizar después de haber sufrido un primer ictus o ATI debe realizarse tomando en consideración varios factores: enfermedades concomitantes, eventos adversos y costo del tratamiento.

Existen numerosos estudios clínicos que sustentan el uso del ASA en la prevención secundaria del ictus. Los datos disponibles son suficientes para hacer recomendaciones basadas en evidencias. Por otra parte, su bajo costo podría garantizar una mejor adherencia al tratamiento a largo plazo. No existen evidencias que el incremento de la dosis de ASA aporte beneficios adicionales en aquellos pacientes que tomando ASA presentan un ictus isquémico o ATI.

La combinación ASA-DP de acción sostenida ha mostrado mayores RRR con respecto a la monoterapia con ASA. Por otra parte, la monoterapia con clopidogrel también constituye una opción razonable en la prevención secundaria del ictus en lugar del uso de ASA o la terapia combinada ASA-DP.

Para aquellos pacientes intolerantes a la ASA debido a sus efectos gastrointestinales o alergias, el clopidogrel constituye una opción recomendable. Sin embargo, el DP no es tolerado por algunos pacientes debido a la persistencia de cefalea.

La terapia combinada ASA-clopidogrel puede ser efectiva en prevenir la recurrencia del ictus en los primeros 90 d cuando el tratamiento se inicia dentro de las 24 h de ocurrido el evento (ictus o ATI). Esta terapia no se recomienda en la prevención secundaria del ictus o ATI cuando no se comienza inmediatamente después de ocurrido el evento y se indica por un periodo de 2 a 3 años, ya que incrementa el riesgo de hemorragias.

En la actualidad, la ticlopidina no es considerada un agente antiplaquetario de primera línea en la prevención secundaria del ictus por los efectos adversos que produce, el elevado costo relativo de tratamiento y la disponibilidad de otros agentes antiagregantes con mejor perfil de seguridad. Se recomienda en aquellos pacientes que no toleran las otras drogas.

CONCLUSIONES

La terapia antiagregante plaquetaria constituye el tratamiento farmacológico de elección en la prevención secundaria del ictus isquémico. Las drogas antiagregantes plaquetarias se diferencian por su mecanismo de acción e incluyen a los inhibidores de la ciclooxigenasa, inhibidores de la fosfodiesterasa antagonistas de los receptores de ADP y los antagonistas de los receptores GP IIb/IIIa. Existen cuatro drogas antiagregantes plaquetarias aprobadas por la FDA para la prevención secundaria del ictus isquémico: ASA, la combinación ASA-DP, clopidogrel y

ticlopidina. El tratamiento con ASA, ASA-DP, y clopidogrel constituyen opciones aceptables como terapia inicial (evidencia grado 1A). En los pacientes alérgicos al ASA, se recomienda el uso de clopidogrel. La terapia combinada clopidogrel-ASA puede ser efectiva en prevenir la recurrencia del ictus en los primeros 90 d cuando el tratamiento se inicia dentro de las 24 h de ocurrido el evento (ictus o ATI). La ticlopidina se reserva para aquellos pacientes que no toleran las otras drogas debido a sus efectos adversos y al costo relativo del tratamiento. La selección del agente antiagregante plaquetario a utilizar después de un primer ATI o ictus isquémico debe realizarse sobre la base del análisis de los factores de riesgo de los pacientes, el costo del tratamiento, eventos adversos y del conocimiento de la eficacia de los agentes antiagregantes. Es por esta razón que se sugiere que la terapia antiagregante debe ser individualizada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; 44:2064-89.
2. Hong KS, Bang OY, Kang DW, Yu KH, Bae HJ, Lee JS, et al. Stroke Statistics in Korea: Part I. Epidemiology and risk factors: A report from the Korean Stroke Society and Clinical Research Center for Stroke. *J Stroke*. 2013;15:2-20.
3. Likosky DJ, Lee K, Brown DM, Amin A, Dressler DD, Krakow D. Evidence-based medicine: Review of guidelines and trials in the prevention of secondary stroke. *J Hosp Med*. 2008; 3:S6-S19.
4. Koton S, Tsabari R, Molshazki N, Kushnirm, Shaien R, Eilam A, Tanne D. NASIS Investigators. Burden and outcome of prevalent ischemic brain disease in a national acute stroke registry. *Stroke*. 2013; 44:3293-3297.
5. Ministerio de Salud Pública, Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario Estadístico de Salud: 2009, pages 4, 31-41, 43, 45, 47, 49, 51, 56, 69, 70-74, 82, 94.
6. Klein-Ritter D. An evidence-based review of the AMA/AHA guideline for the primary prevention of ischemic stroke. *Geriatrics*. 2009; 64:16-20.
7. Spence JD. Secondary stroke prevention. *Nat Rev Neurol*. 2010; 6:477-486.
8. Vaartjes I, Van Dis I, Grobbee DE and Bots ML. The dynamics of mortality in follow-up time after an acute myocardial infarction, lower extremity arterial disease and ischemic stroke. *BMC Cardiovasc Disorders*. 2010; 10:57-60.
9. Chen PH, Gao S, Wang YJ, Xu AD, Li YS and Wang D. Classifying ischemic stroke, from TOAST to CISS. *CNS Neurosci Ther* 2012; 18:452-456.
10. Guidelines for prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: A guideline for healthcare professional from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke. *Stroke*. 2011; 42:227-276.
11. Libby P, Ridker P, Hansson G. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature*. 2011; 473:317-325.
12. Palomo IF, Torres CI, Moore-Carrasco RE, Alarcón MA, Maragaño PJ. Antiagregantes plaquetarios. Mecanismos de acción y riesgos asociados a su uso. *VITAE, Revista de la Facultad de Química Farmacéutica*. 2009; 16 (1):133-143.
13. Thon JN, Italiano JE. Platelets: production, morphology and ultrastructure. *Handb Exp Pharmacol*. 2012; 210: 3-22.
14. Koseoglu S, Meyer AF, Kim D, Meyer BM, Wang Y, Dalluge JJ, Haynes CL. Analytical Characterization of the role of phospholipids in platelet adhesion and secretion. *Anal Chem*. 2014 Dec 12. [Epub ahead of print]

15. Vorchheimer DA and Becker R. Platelets in Atherothrombosis. *Mayo Clin. Proc.* 2006; 81(1):59-68.
16. Offermanns S. Activation of platelet function through G protein-coupled receptors. *Circulation Research.* 2006; 99: 1293-1304.
17. Zhenyu Li, M. Keegan Delaney, Kelly A. O'Brien, Xiaoping Du. ATVB in Focus: Platelets Unplugged: Focus on Platelet Biology Signaling During Platelet Adhesion and Activation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2010; 30: 2341-2349
18. Rumbaut RE, Thiagarajan P. Platelet-Vessel Wall Interactions in Hemostasis and Thrombosis. Chapter 5: Platelet Recruitment and Blood Coagulation. Morgan & Claypool Life Sciences; 2010.
19. Iwamoto J, Saito Y, Honda A, Matsuzaki Y. Clinical features of gastroduodenal injury associated with long-term low-dose aspirin therapy. *World J Gastroenterol.* 2013 Mar 21;19(11):1673-82.
20. Harrington RA, Becker RC, Ezekowitz M, Meade TW, O'Connor CM, Vorchheimer DA, et al. Antithrombotic therapy for coronary artery disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004; 126(3 Suppl):513S-548S.
21. Hayden M, Pignone M, Phillips C. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Inter Med.* 2002; 136:161-172.
22. Born G, Patrono C. Antiplatelet drugs. *Br J Pharmacol.* 2006;147 Suppl 1: S241-251.
23. McNeely W, Goa KL. Triflusal. *Drugs.* 1998; 55(6):823-833; discussion 834-835.
24. Michelson AD. P2Y12 antagonism: promises and challenges. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008; 28(3):s33-38.
25. Murdoch D, Plosker GL. Triflusal: a review of its use in cerebral infarction and myocardial infarction, and as thromboprophylaxis in atrial fibrillation. *Drugs.* 2006; 66(5): 671-692.
26. Cruz-Fernández JM, López-Bescos L, García-Dorado D, LópezGarcía-Aranda V, Cabades A, Martín-Jadraque L, et al. Randomized comparative trial of triflusal and aspirin following acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2000; 21(6):457-465.
27. Sánchez de Miguel L, Monton M, Mar Arriero M, Guerra JI, Jiménez A, González-Fernández F, et al. The effect of triflusal on human platelet aggregation and secretion: the role of nitric oxide. *Rev Esp Cardiol.* 2000; 53(2):205-211.
28. Aldunate J, Vial M. Tratamiento antitrombótico. En: Palomo I, Pereira J, Palma J, editores. *Hematología: fisiopatología y diagnóstico.* Talca: Universidad de Talca; 2005.
29. Sudo T, Tachibana K, Toga K, Tochizawa S, Inoue Y, Kimura Y, et al. Potent effects of novel anti-platelet aggregatory cilostamide analogues on recombinant cyclic nucleotide phosphodiesterase isozyme activity. *Biochem Pharmacol.* 2000; 59(4):347-356.
30. Ikeda Y, Toshiki S, Kimura Y. Cilostazol. En: Michelson AD, editor. *Platelets.* EE.UU: Elsevier; 2007;p. 1327.
31. Gotoh F, Tohgi H, Hirai S, Terashi A, Fukuuchi Y, Otomo E, et al. Cilostazol stroke prevention study: A placebo-controlled double-blind trial for secondary prevention of cerebral infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2000; 9(4):147-157.
32. Gotoh F, Ohashi Y. Design and organization of the cilostazol stroke prevention study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2000; 9 (1):36-44.
33. Patrono C, Collier B, FitzGerald GA, Hirsh J, Roth G. Plateletactive drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004; 126 Suppl 3:234S-264S.
34. Tran H, Anand SS. Oral antiplatelet therapy in cerebrovascular disease, coronary artery disease, and peripheral arterial disease. *JAMA.* 2004; 292:1867-1874.

35. Savi P, Herbert JM. Clopidogrel and ticlopidine: P2Y₁₂ adenosine diphosphate-receptor antagonists for the prevention of atherothrombosis. *Semin Thromb Hemost.* 2005; 31(2):174-183.
36. Palomo I, Torres C, Moore-Carrasco R, Alarcón M. Mecanismos de acción de los principales antiagregantes plaquetarios. *Rev Med Maule.* 2008; 26(1):50-55.
37. Jakubowski JA, Winters KJ, Naganuma H, Wallentin L. Prasugrel: a novel thienopyridine antiplatelet agent. A review of preclinical and clinical studies and the mechanistic basis for its distinct antiplatelet profile. *Cardiovasc Drug Rev.* 2007; 25(4):357-374.
38. Farid NA, Payne CD, Ernest CS, Li YG, Winters KJ, Salazar DE, et al. Prasugrel, a new thienopyridine antiplatelet drug, weakly inhibits cytochrome P450 2B6 in humans. *J Clin Pharmacol.* 2008; 48(1):53-59.
39. Schror K, Huber K. Prasugrel, a new thienopyridine. *Hamostaseologie.* 2007; 27(5):351-355.
40. Simons ML. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: the GUSTO IV-ACS randomised trial. *Lancet.* 2001; 357(9272):1915-1924.
41. Dasgupta H, Blankenship JC, Wood GC, Frey CM, Demko SL, Menapace FJ. Thrombocytopenia complicating treatment with intravenous glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors: a pooled analysis. *Am Heart J.* 2000; 140(2):206-211.
42. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. The PURSUIT Trial Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa in unstable angina: receptor suppression Using Integrilin therapy. *N Engl J Med.* 1998; 339(7):436-443.
43. Novel dosing regimen of eptifibatide in planned coronary stent implantation (ESPRIT): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2000; 356(9247):2037-2044.
44. Patrono C, Collier B, Dalen JE, FitzGerald GA, Fuster V, Gent M, et al. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest.* 2001; 119(Suppl 1):39S-63S.
45. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ.* 2002; 324: 71-86.
46. The Canadian Cooperative Study Group. A randomized trial of aspirin and sulfinpyrazone in threatened stroke. *N Engl J Med.* 1978; 299:53-59.
47. Farrell B, Godwin J, Richards S, Warlow C. The United Kingdom Transient Ischaemic Attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1991; 54:1044-1054.
48. The Dutch TIA Trial Study Group. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *N Engl J Med.* 1991; 325:1261-1266.
49. Dalen JE. Aspirin to prevent heart attack and stroke: What's the right dose? *Am J Med.* 2006; 119:198-202.
50. Johnson ES, Lanes SF, Wentworth CE, Satterfield MH, Abebe BL, Dicker LW. A meta-regression analysis of the dose-response effect of aspirin on stroke. *Arch Intern Med.* 1999; 159:1248-1253.
51. The SALT Collaborative Group. Swedish Aspirin Low-Dose Trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischaemic events. *Lancet.* 1991; 338: 1345-1349.
52. Weisman SM, Graham DY. Evaluation of the benefits and risks of low-dose aspirin in the secondary prevention of cardiovascular and cerebrovascular events. *Arch Intern Med.* 2002; 162:2197-2202.

53. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events (CAPRIE). *Lancet*. 1996; 348:1329-1339.
54. He J, Whelton P, Vu B, Klag MJ. Aspirin and risk of hemorrhagic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 1998; 280:1930-1935.
55. Berrouschot J, Schwetlick B, von Twickel G, Fischer C, Uhlemann H, Siegemund T, Siegemund A, Roessler A. Aspirin resistance in secondary stroke prevention. *Acta Neeurol Scandi*. 2006; 113(1):31-35.
56. Gent M, Blakely JA, Easton JD, Ellis DJ, Hachinski VC, Harbinson JW, Panak E, Roberts RS, Sicurella J, Turpie AG. The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet*. 1989; 1:1215-1220.
57. Hass W.K., Easton J.D., Adams H.P., Pryse-Phillips W., Molony B.A., Anderson S., Kamm B. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high- risk patients: Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group. *N Engl J Med*. 1989; 321:501-507.
58. Gorelick PB, Richardson D, Kelly M, Ruland S, Hung E, Harris Y, Kittner S, Leurgans S. for the African American Antiplatelet Stroke Prevention Study Investigators. Aspirin and ticlopidine for prevention of recurrent stroke in black patients: a randomized trial. *JAMA*. 2003; 289:2947-2957.
59. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events (CAPRIE). *Lancet*. 1996; 348:1329-1339.
60. Manor SM1, Guillory GS, Jain SP Clopidogrel-induced thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome after coronary artery stenting. *Pharmacotherapy*. 2004 May; 24(5):664-7.
61. Pezalla E, Day D, Pulliadath I. Initial assessment of clinical impact of a drug interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52:1038-1039.
62. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht HJ, for the MATCH Investigators. 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; 364:331-337.
63. Kennedy J, Hill MD, Ryckborst KJ, Eliasziw M, Demchuk AM, Buchan AM. Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomised controlled pilot trial. *Lancet Neurol*. 2007; 6:961-969.
64. Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, Berger PA, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton J, Flather M, Haffner S, Hamm C, Hankey G, Johnston S, Mak K, Mas J, Montalescot G, Pearson T, Steg P, Steinhubl S, Weber M, Brennan D, Fabry-Ribaudo L, Booth J, Topol E; CHARISMA investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006; 354:1706-1717.
65. Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, Li H, Meng X, Cui L, Jia J, Dong Q, Xu A, Zeng J, Li Y, Wang Z, Xia H, Johnston SC; CHANCE Investigators. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2013; 369:11-19.
66. The ESPS group. The European Stroke Prevention study principal endpoints. *Lancet*. 1987; 2:1351-1354.
67. Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study 2: dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention stroke. *J Neurol Sci*. 1996; 143(1-2):1-13.
68. The ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. [published correction appears in *Lancet* 2007; 369: 274]. *Lancet*. 2006; 367:1665-1673.

69. Sacco RL, Diener H-C, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, Palesch Y, Martin RH, Albers GW, Bath P, Bornstein N, Chan BP, Chen ST, Cunha L, Dahlöf B, De Keyser J, Donnan GA, Estol C, Gorelick P, Gu V, Hermansson K, Hilbrich L, Kaste M, Lu C, Machnig T, Pais P, Roberts R, Skvortsova V, Teal P, Toni D, Vandermaelen C, Voigt T, Weber M, Yoon BW. PROfESS Study Group. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med*. 2008; 359:1238–1251.
70. Dengler R, Diener HC, Schwartz A, Grond M, Schumacher H, Machnig T, Eschenfelder CC, Leonard J, Weissenborn K, Kastrup A, Haberl R; EARLY Investigators. Early treatment with aspirin plus extended-release dipyridamole for transient ischaemic attack or ischaemic stroke within 24 h of symptom onset (EARLY trial): a randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet Neurol*. 2010; 9:159-166.
71. Tohgi H, Fukuuchi Y, Uchiyama S, Yamaguchi T, Kobayashi S, Kondo K, Otomo E, Gotoh F; S-ACCESS Study Group. Sarpogrelate-Aspirin Comparative Clinical Study for Efficacy and Safety in Secondary Prevention of Cerebral Infarction (S-ACCESS): a randomized, double-blind, aspirin-controlled trial. *Stroke*. 2008; 39:1827-1833
72. Huang Y, Cheng Y, Yansheng L, Xu E, Hong Z, Li Z, Zhang W, Ding M, Gao X, Fan D, Zeng J, Wong K, Lu C, Yao C. On behalf of the Cilostazol versus Aspirin for Secondary Ischaemic Stroke Prevention cooperation investigators. Cilostazol as an alternative to aspirin after ischaemic stroke: a randomized, double-blind, pilot study. [published correction appears in *Lancet Neurol*. 2008; 7: 675]. *Lancet Neurol*. 2008; 7:494-499.
73. Culebras A, Rotta-Escalante R, Vila J, Dominguez R, Abiusi G, Famulari A, Rey R, Bauso-Tosselli L, Gori H, Ferrari J, Reich E; TAPIRSS Investigators. Triflusal vs aspirin for prevention of cerebral infarction: a randomized stroke study. *Neurology*. 2004; 62:1073-1080.
74. Shinohara Y, Katayama Y, Uchiyama S, Yamaguchi T, Handa S, Matsuoka K, Ohashi Y, Tanahashi N, Yamamoto H, Genka C, Kitagawa Y, Kusuoka H, Nishimaru K, Tsushima M, Koretsune Y, Sawada T, Hamada C; CSPS 2 Group. Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS 2): an aspirin-controlled, double-blind, randomised non-inferiority trial. *Lancet Neurol*. 2010; 9: 959-968.
75. Bousser MG, Amarenco P, Chamorro A, Fisher M, Ford I, Fox KM, Hennerici MG, Mattle HP, Rothwell PM, De Cordoue A, Fratacci MD; PERFORM Study Investigators. Terutroban versus aspirin in patients with cerebral ischaemic events (PERFORM): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet*. 2011; 377:2013-2022.
76. Guidelines for prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: A guideline for healthcare professional from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke. *Stroke*. 2014; 45:2160-2236.