

Antiplaquetarios en la prevención del infarto cerebral o isquemia cerebral transitoria aterotrombótica*

Fernando Barinagarrementeria,* Antonio Arauz,[†] José Luis Ruiz-Sandoval,[‡] Carlos Cantú,[§] Adolfo Leyva,[†] Luis Murillo,^{||} Jorge Villarreal,[¶] Rubén Darío Vargas,** Marco Antonio Alegría,^{††} José G. Merino,^{‡‡} José Romano^{§§}

*Universidad del Valle de México de Querétaro. [†]Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. [‡]Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. [§]Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubiran. [¶]Facultad de Medicina Universidad Autónoma de Guadalajara. ^{¶¶}Hospital General de Culiacán. ^{**}Clínica de Mérida. ^{††}Hospital ABC. ^{‡‡}Suburban Hospital Stroke Program. Suburban Hospital, Bethesda. EUA. ^{§§}University of Miami School of Medicine and the Department of Neurology.

INTRODUCCIÓN

La isquemia cerebral (IC) se debe frecuentemente a la oclusión arterial de los vasos sanguíneos intra o extracraneales por un trombo o émbolo. El sitio de lesión inicial con mayor frecuencia se localiza en los vasos extracraneales, frecuentemente la arteria carótida interna y la causa más común es la enfermedad aterosclerosa. Estos trombos o émbolos están constituidos esencialmente por material fibrinoplaquetario.

Al analizar el proceso de aterotrombosis sabemos que el proceso hemostático se activa sobre una superficie vascular dañada. La activación de las plaquetas sobre la pared de una arteria enferma es un paso inicial en la formación del trombo arterial en ausencia de estasis vascular. El trombo se forma sobre una placa aterosclerosa arterial y, frecuentemente, puede embolizar hacia las arterias cerebrales desde un origen más proximal como la arteria carótida.¹ Puesto que la activación plaquetaria es el paso inicial cardinal en el desarrollo de un gran número de casos de isquemia cerebral, la terapéutica dirigida en contra de los

procesos dependientes de la activación plaquetaria en el proceso de hemostasis ha demostrado su utilidad en la prevención de la isquemia cerebral asociada a aterosclerosis.

ASPIRINA

La eficacia y seguridad de la aspirina ha sido evaluada en distintos grupos de pacientes que van desde personas aparentemente sanas con bajo riesgo vascular hasta pacientes de alto riesgo como aquellos con infarto al miocardio o infarto cerebral previo. El estudio denominado *Antiplatelet Trialist Collaboration* (APTIC) analizó en forma de meta-análisis, 145 estudios de prevención secundaria con uso de aspirina. Los resultados mostraron una reducción de riesgo de 25% para infarto del miocardio, infarto cerebral no fatal, o muerte vascular y una reducción de 22% para infarto cerebral no fatal aislado.²

La aspirina previene al menos 10 a 20 eventos vasculares fatales y no fatales por cada 1,000 pacientes tratados (Figura 1). En la figura 2 se muestran los resultados con

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

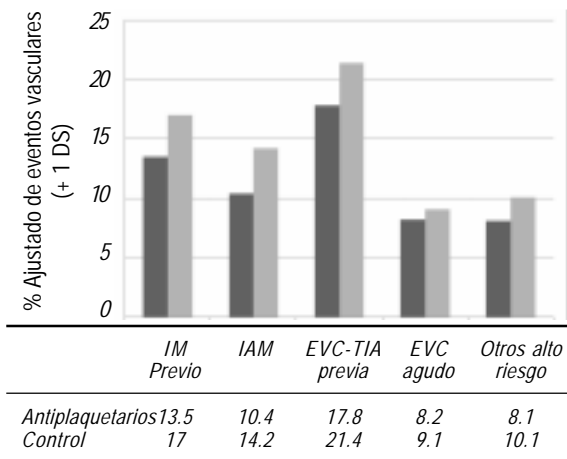


Figura 1. Reducción de riesgo de eventos vasculares asociados al uso de antiplaquetarios.

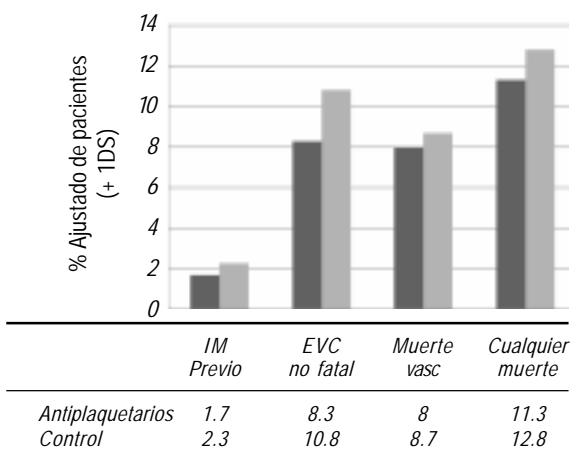


Figura 2. EVC o AIT Previos (Duración promedio tratamiento 3 años).

aquellos pacientes con IC o isquemia cerebral transitoria (ICT) como manifestación índice.

El mismo meta-análisis referido demuestra que el tratamiento a largo plazo con dosis bajas de aspirina duplica el riesgo de sufrir una hemorragia mayor (especialmente gastrointestinal). En pacientes adultos esto corresponde a un exceso absoluto de complicaciones hemorrágicas de una a dos hemorragias mayores por cada 1,000 pacientes tratados con dosis bajas de aspirina durante un año. Existe también un aumento de hemorragias cerebrales de una a dos por cada 10,000 pacientes tratados.

Al analizar los estudios cuyo evento índice fue un evento vascular isquémico, la frecuencia de complicaciones hemorrágicas mayores fatales y no fatales fueron de 0.97% asociados a uso de antiplaquetarios y de 0.27% en los controles (Razón de momios: RM=Z).

En una reciente actualización del APTC realizado por investigadores franceses quienes evaluaron los efectos de la aspirina en la prevención secundaria de diferentes tipos de enfermedades trombóticas³. En el grupo de pacientes con IC como manifestación de inicio, la aspirina redujo la muerte de cualquier causa (R.M 0.91 I.C 95%, 0.85-0.98), todos los eventos vasculares (R.M 0.87 I.C, 95% 0.82-0.93), EVC No Fatal (R.M 0.81 I.C, 95% 0.74-0.89), IM No Fatal (R.M 0.63 I.C, 95% 0.48-0.84). El riesgo de hemorragia mayor asociado a la aspirina aumento (R.M 1.87 I.C, 95% 1.51-2.32).

1++

CLOPIDOGREL

Clopidogrel es un antagonista del receptor plaquetario de ADP, que actúa por inhibición directa de la unión del ADP con su receptor y la subsecuente activación por él, mediada de la glicoproteína IIb/IIIa. Los mecanismos de acción antiplaquetaria de clopidogrel, Ticlopidina y Prasugrel son similares.

Hace más de 10 años se publicó el estudio CAPRIE (*Clopidogrel vs. Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events*), uno de los más grandes estudios jamás realizados en medicina, reclutó a más de 19,000 pacientes.⁴ Los investigadores del estudio decidieron incluir a tres tipos de pacientes. Aquellos con infarto del miocardio, otros con infarto cerebral y finalmente a los portadores de enfermedad vascular periférica.

1++

En este estudio, el Clopidogrel fue más efectivo que la aspirina en reducir el objetivo combinado

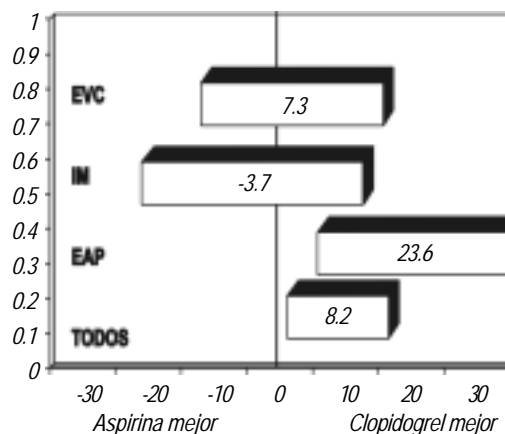


Figura 3. Eficiencia Clopidogrel en prevenir EVC, IM o muerte vascular por condición calificador.

de IM, EVC o muerte vascular (reducción del riesgo relativo) (RRR = 8,7%; IC 95% 0.3 a 16.5; p = 0.043, RRA = 0.51%; NNT = 196 para prevenir un evento a un año.

Para pacientes con infarto cerebral como evento calificador, la frecuencia de eventos primarios (infarto cerebral, miocárdico o muerte vascular) por año fue en el grupo con clopidogrel de 7.15%, en comparación con 7.71% en el grupo con AAS, una reducción del riesgo relativo de 7.3% en favor de clopidogrel y la cual no fue significativa en el análisis secundario⁴ (Figura 3).

TERAPIA COMBINADA: ASPIRINA-CLOPIDOGREL

La eficacia de la combinación aspirina-clopidogrel en pacientes con angina inestable fue demostrada en el estudio CURE en donde en pacientes con síndrome coronario sin elevación del segmento ST, la adición de clopidogrel (300 mg en carga y posteriormente 75 mg/día) a AAS produjo una reducción de riesgo relativo de 20% de eventos vasculares en el grupo de pacientes con terapia dual.⁵ En este estudio la terapia combinada se asoció a un incremento significativo en el número de pacientes con complicaciones hemorrágicas mayores (3.7% vs. 2.7%, P = 0.001).

El estudio MATCH (*Management of Atherothrombosis With Clopidogrel in High-Risk Patients*), se comparó la eficacia de la combinación aspirina-clopidogrel versus clopidogrel. Un total de 7,599 pacientes con IC o ICT recientes y al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional fueron asignados a recibir 75 mg de clopidogrel o la combinación clopidogrel 75 mg y 75 mg de aspirina durante 18 meses.⁶

La terapia combinada no alcanzó superioridad sobre la monoterapia con clopidogrel (eventos finales primarios en 15.7% vs. 16.7%, RRR 6.4%, P = 0.24). La terapia combinada duplicó la frecuencia de complicaciones hemorrágicas potencialmente letales (2.6% vs. 1.3%, P = 0.0001) y aumentó significativamente la frecuencia de hemorragias mayores (1.9% vs. 0.6%). La observación de que el número de episodios hemorrágicos mayores sobrepasó el número de eventos prevenidos (47 vs. 40) fue motivo de preocupación⁶.

1++

1++

1++

El estudio CHARISMA (*Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance*) incluyó un total 15 603 pacientes con enfermedad cardiovascular (sintomáticos y 20% asintomáticos) para recibir aspirina vs. Aspirina + clopidogrel en un seguimiento a 28 meses.⁷ En el grupo de pacientes con eventos vasculares previos, 4,320 habían tenido IC (previa). El objetivo primario analizaba la aparición de muerte vascular, infarto al miocardio o EVC. No hubo diferencias significativas entre los grupos (6.8% vs. 7.3%; RRR, 7%; P = 0.22). Al analizar los subgrupos, la terapia combinada fue marginalmente más eficaz (6.9% vs. 7.9%; RRR, 12%; P = 0.046) en el grupo de prevención secundaria (Aquel con eventos vasculares previos).

1++

Al igual que en el estudio MATCH, en CHARISMA la frecuencia de sangrado moderado o potencialmente letal fue mayor en el grupo de terapia combinada.

TERAPIA COMBINADA: ASPIRINA-DIPIRIDAMOL

En 1996 se publicaron los resultados del *European Stroke Prevention Study 2* (ESPS 2),⁸ un ensayo clínico aleatorio, factorial, doble ciego y controlado con placebo para evaluar la eficacia y la seguridad del AAS (50 mg/día), el dipiridamol (400 mg/día en formulación de liberación prolongada) y la asociación de ambos agentes en la prevención secundaria del EVC isquémico. Un total de 6 602 pacientes (edad media 67 años; 58% hombres) que habían presentado una crisis con ataque isquémico transitorio (24%) o un EVC isquémico (76%) en los tres meses previos a la aleatorización fueron incluidos. El seguimiento se prolongó a dos años y los eventos primarios fueron EVC, muerte, así como EVC y muerte en forma conjunta.

Comparados con placebo, la disminución del riesgo de EVC fue de 18% para AAS (p = 0.013), 16% para dipiridamol (p = 0.0039), y 37% para la combinación AAS-dipiridamol (p = 0.001). En cuanto a la reducción del riesgo relativo para el punto de corte final EVC o muerte, la misma fue de 13% (p = 0.016), 15% (p = 0.015), y 24% (p = 0.001), respectivamente. No se encontraron efectos estadísticamente significativos en la reducción de la muerte de etiología vascular.

1++

ASPIRINA-DIPIRIDAMOL VS. CLOPIDOGREL

El estudio PROFESS (*Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes*) comparó la eficacia de 50 mg diarios de aspirina combinado con 400 mg de dipiridamol contra 75 mg de clopidogrel en más de 20,000 pacientes seguidos a 2.5 años. El riesgo de EVC recurrente fue de 7.6% vs. 7.8% respectivamente (sin diferencia significativa).¹¹ La suma de eventos recurrentes y hemorragias mayores fue de 11.7% vs. 11.4% (Sin diferencia significativa).

1 + +

El estudio ESPRIT (*European/Australasian Stroke Prevention in Reversible Ischaemia Trial*) fue un ensayo en que pacientes con IC de origen arterial o AIT se asignaron a recibir aspirina (30-325 mg/día) con o sin dipiridamol 200 mg cada 12 h.⁹ La asignación del tratamiento no fue de forma ciega, pero la adjudicación de los eventos si lo fue. Los eventos primarios se alcanzaron en 13% del grupo de aspirina-dipiridamol y en 16% del grupo de monoterapia con aspirina (H.R 0.80; I.C,95%, 0.66-0.98; RRA 1.0%/año.

1 + +

La adición de los resultados de ESPRIT al meta-análisis de los estudios previos resultó en una reducción del riesgo de eventos compuestos de muerte vascular, IM y EVC de 0.82 (I.C,95%, (95% CI, 0.74–0.91)¹⁰ (Figura 4).

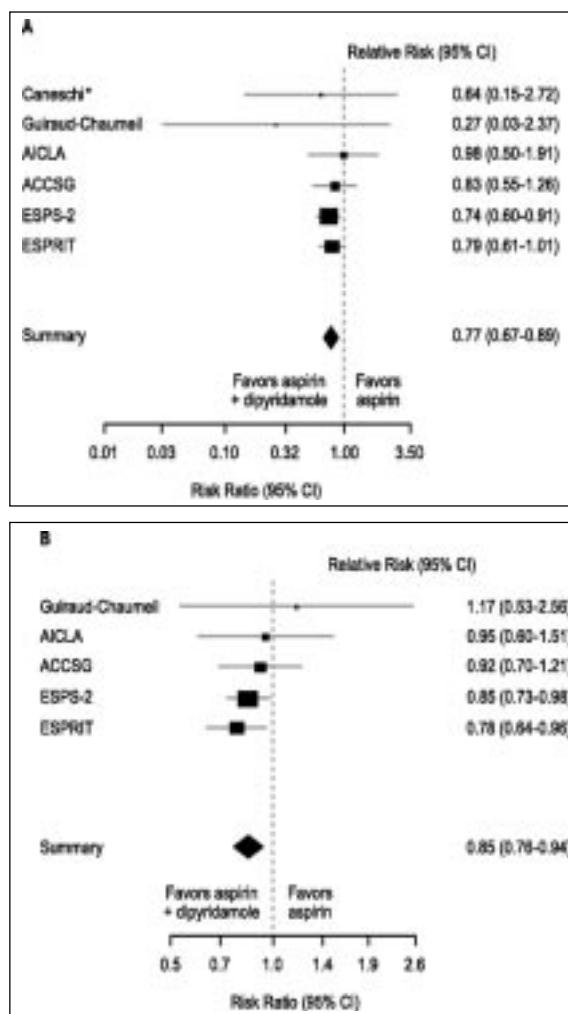


Figura 4. Meta-análisis Aspirina-Dipiridamol.

CILOSTAZOL

El cilostazol tiene efectos antiagregantes plaquetarios al bloquear selectivamente la fosfodiesterasa tipo 3 y también inhibir el tromboxano B2 y la liberación de factor de crecimiento derivado de las plaquetas.

Setecientos veinte pacientes con historia de IC previo se asignaron a recibir cilostazol 200 mg diarios vs Aspirina 100 mg diarios en un seguimiento de 12 a 18 meses. Los objetivos primarios de estudio fueron recurrencia de EVC (infarto cerebral, hemorragia cerebral, hemorragia subaracnoidea). No hubo diferencias significativas en ambos grupos. (H.R 0.62 IC 95% 0.30-1.26; p = 0.185).¹²

2 +

RECOMENDACIONES

- A Para pacientes con infarto cerebral no cardioembólico o ICT, se recomienda el uso de antiagregantes plaquetarios en la reducción del riesgo de eventos cerebrales y cardiovasculares recurrentes.
- A Aspirina en dosis de 50 a 150 mg es eficaz y segura en la prevención de EVC o ICT recurrente de origen no cardioembólico.
- A Monoterapia con Clopidogrel en dosis de 75 mg es al menos tan eficaz que la aspirina en la prevención de IC o ICT recurrente de origen no cardioembólico.
- A Aspirina-dipiridamol de liberación prolongada es al menos tan eficaz como aspirina y clopidogrel en la prevención de IC o ICT recurrente de origen no cardioembólico.
- B La reducción inicial de la dosis de dipiridamol puede reducir la frecuencia de cefalea.

- √ Pacientes con alergia a la aspirina deberán recibir monoterapia con clopidogrel
- √ En caso de requerir la combinación aspirina-clopidogrel, esta no debe prolongarse por más de 3 meses.

Antiplaquetarios en la prevención del infarto cerebral o isquemia cerebral transitoria asociada a fibrilación auricular

La fibrilación auricular es un factor de riesgo de EVC. El uso de aspirina reduce el riesgo de EVC en 22% mientras que la warfarina lo reduce en 64%.

Un extenso meta-análisis de siete estudios con un total de 3,990 pacientes, comparó la eficacia de la aspirina vs. placebo o ningún tratamiento. El meta-análisis demostró una reducción en la incidencia de infarto cerebral de 19%. En los estudios de prevención primaria la RRA fue de 0.8% por año (NNT 125) y en los de prevención secundaria (EVC previo) de 2.5% (NNT 40).¹³

En el estudio ACTIVE-A (*Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial With Irbesartan for Prevention of Vascular Events*) más de 7,000 pacientes con riesgo elevado de EVC asociado a FA y con contraindicación al uso de anticoagulantes orales fueron asignados a recibir aspirina vs aspirina-clopidogrel en un seguimiento a 3.6 años. El grupo de terapia dual presentó menos eventos vasculares mayores (6.8% vs. 7.6% 0.89; IC 95%, 0.81 a 0.98; P = 0.01) pero a expensas de un incremento en hemorragias mayores (2.0% vs. 1.3%).¹⁴

RECOMENDACIONES

- A En pacientes con fibrilación auricular y contraindicación formal a los anticoagulantes orales debe utilizarse aspirina.
- A No hay evidencia de que deba agregarse clopidogrel a la aspirina en pacientes con fibrilación auricular.
- √ No hay evidencia para justificar el uso rutinario de aspirina en pacientes con FA.
- √ La dosis eficaz de aspirina en prevención de embolismo asociado a FA es desde 50 a 300 mg por día.

Antiplaquetarios en la prevención del embolismo cerebral asociado a foramen oval permeable (FOP)

El foramen oval permeable es significativamente más común en pacientes con infarto cerebral criptogénico (44-66%) que en la población general (hasta 27%). En el estudio PFO-ASA la frecuencia de EVC recurrente a 4 años en pacientes tratados con aspirina fue 2.3% para aquellos pacientes con FOP aislado, 15.2% para aquellos con FOP y aneurisma septal y 4.2% para aquellos sin FOP ni aneurisma septal.¹⁵

El estudio PICSS analizó la frecuencia de eventos recurrentes asociados a FOP (14.3%) y sin FOP (12.7%). 56 pacientes con infarto criptogénico y FOP tratados con aspirina tuvieron EVC recurrente (17.9%) vs. 42 (9.5%) de los tratados con warfarina (H.R 0.52, IC95%, 0.16-1.67; p = 0.28). Este es un subestudio no diseñado para evaluar la superioridad de algún brazo de tratamiento.¹⁶

En un reciente meta-análisis se incluyeron 15 estudios, cuatro con un grupo control sin FOP. En estos cuatro estudios, el riesgo relativo acumulado para EVC o AIT recurrentes en pacientes con y sin FOP fue de 1.1, IC95% 0.8 - 1.5. Para EVC isquémico recurrente el RR acumulado fue de 0.8, IC95%, 0.5-1.3. Con base en este estudio la presencia de FOP no parece aumentar significativamente el riesgo de EVC recurrente.¹⁷

RECOMENDACIONES

- B Pacientes con infarto cerebral criptogénico y FOP aislado deben ser tratados con aspirina.

REFERENCIAS

1. Miner J, Hoffhines A. The discovery of aspirin's antithrombotic effects. *Tex Heart Inst J* 2007; 34: 179-86.
2. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients Antithrombotic Trialists' Collaboration. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
3. Lievre M, Cucherat M. Aspirin in the secondary prevention of cardiovascular disease: an update of the APTC meta-analysis. *Fundam Clin Pharmacol*. 2009.
4. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 329-39.

5. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of Clopidogrel in Addition to Aspirin in Patients with Acute Coronary Syndromes without ST-Segment Elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
6. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht HJ. 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: 331-7.
7. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, et al. Charisma Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354: 1706-17.
8. 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 of stroke. *J Neurol Sci* 1996; 143: 1-13.
9. Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A; ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1665-73.
10. Verro P, Gorelick PB, Nguyen D. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin for prevention of vascular events after stroke or TIA: a meta-analysis. *Stroke* 2008; 39: 1358-63.
11. Sacco RL, Diener H-C, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, Palesch Y, et al. Aspirin and extended release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008; 359:1238-51.
12. Huang Y, Cheng Y, Wu J, Li Y, Xu E, Hong Z, et al. Cilostazol versus Aspirin for Secondary Ischaemic Stroke Prevention cooperation investigators. Cilostazol as an alternative to aspirin after ischaemic stroke: a randomised, double-blind, pilot study. *Lancet Neurol* 2008; 7: 469-70.
13. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857-67.
14. The ACTIVE Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 2066-78.
15. Mas JL, Arquizan C, Lamy C, Zuber M, Cabanes L, Derumeaux G, Coste J. Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm Study Group. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 2001; 345: 1740-6.
16. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP, PFO in Cryptogenic Stroke Study (PICSS) Investigators. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation* 2002; 105: 2625-31.
17. Almekhlafi MA, Wilton SB, Rabi DM, Ghali WA, Lorenzetti DL, Hill MD. Recurrent cerebral ischemia in medically treated patent foramen ovale: a meta-analysis. *Neurology*. 2009; 73: 89-97.

Reimpresos:

Dr. Fernando Barinagarrementeria
 Bernardino del Razo 21-135.
 Querétaro, Qro. 76768
 Correo electrónico:
 fbarinaga@prodigy.net.mx