

El clopidogrel con aspirina en el accidente cerebrovascular menor agudo o accidente isquémico transitorio

Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack

Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, et al.; CHANCE Investigators. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2013;369:11-19.

Introducción

Este artículo refiere al estudio «*Clopidogrel in high-risk patients with acute nondisabling cerebrovascular events (CHANCE)*». Es un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, realizado en 114 centros de China; se asignó aleatoriamente a 5.170 pacientes 24 h después de la aparición de un accidente cerebrovascular isquémico menor (*stroke minor*) o de un accidente isquémico transitorio (AIT), la terapia combinada con clopidogrel y aspirina (clopidogrel a dosis inicial de 300 mg, seguida de 75 mg por día durante 90 días, más una dosis de aspirina de 75 mg por día durante los primeros 21 días) o placebo más aspirina (75 mg al día durante 90 días). Todos los participantes recibieron aspirina a una dosis de 75 a 300 mg en el día 1, en forma abierta y según el criterio clínico de cada centro. El objetivo de análisis u *outcome* primario fue la presencia de cualquier tipo de accidente cerebrovascular (isquémico o hemorrágico) durante los 90 días de seguimiento, con un análisis *intention to treat* o análisis por intención de tratamiento. Se evaluaron las diferencias de tratamiento con el uso de un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox, con el centro de estudios como efecto aleatorio.

El riesgo de presentar un *stroke mayor* en las primeras semanas de sucedido un AIT o un *stroke minor* (10-20% dentro de los 3 meses, y la mayor parte en las primeras 48 h) fueron conceptos sobre los que se ajustaron ambas opciones terapéuticas como punto de corte de análisis, incluyendo el corte de 24 h, donde todos los pacientes debían ser tratados previamente y luego aleatorizados a las 2 opciones del estudio, así como el objetivo de evaluar la presencia de mayor riesgo de sangrado asociado a la terapia combinada descrito en la literatura.

Según lo reportado por los autores, este estudio se llevó a cabo sin financiamiento comercial, con el soporte para el análisis del *Tiantan Clinical Trial and Research Center for Stroke*, contando con consentimientos informados y aprobación de

comité de ética de cada centro. La adquisición de los medicamentos fue realizada a Sanofi-Aventis, aclarando que estos no tuvieron otro papel en el estudio.

Los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión reunían los siguientes requisitos: edad de 40 años o más, diagnóstico de un *stroke minor* (definido como aquel con puntuación NIHSS igual o menor de 3) o AIT (definido como aquella isquemia cerebral focal con la resolución de los síntomas dentro de las 24 h después del inicio además de un moderado a alto riesgo de recurrencia de ictus, es decir, con puntuación de ≥ 4 en el momento de la aleatorización con la escala ABCD²). El seguimiento de los pacientes se realizó con TAC o MRI de cerebro que, al igual que la categorización de los eventos, fue realizada según disponibilidad de cada centro. Fueron excluidas todas aquellas condiciones no isquémicas primarias, como sangrados, tumores, abscesos y malformaciones vasculares, como también contraindicaciones clásicas para el uso de agentes antiplaquetarios, como cirugías programadas, heparinización, embarazo, etc. Con el objetivo de excluir las causas que mimetizan AIT, se excluyeron los síntomas visuales, sensitivos o vértigos aislados, sin evidencia de infarto agudo por neuroimagen al ingreso.

Entre octubre del 2009 y julio del 2012 fueron estudiados un total de 41.561 pacientes con ictus o AIT; 5.170 pacientes fueron incluidos (2.584 en el grupo clopidogrel-aspirina y 2.586 para el grupo de aspirina-placebo). Los motivos de exclusión más frecuentes fueron retraso al momento de la presentación (26,4%), *stroke* moderado o grave (10,4%), hemorragia intracraneal (7,0%), AIT de bajo riesgo (6,5%) o contraindicación a clopidogrel o aspirina (6,0%). Los 2 grupos eran comparables en sus características basales.

La edad media de presentación fue de 62 años y el 33,8% de los pacientes eran mujeres. Un total de 65,7% de los pacientes tenían antecedentes de hipertensión arterial, el 21,1% tenía diabetes y 43,0% eran tabaquistas actuales o no actuales. La media de tiempo desde el inicio de los síntomas a la aleatorización fue de 13 horas.

La presencia de accidentes cerebrovasculares fue de 212 pacientes (8,2%) en el grupo de clopidogrel-aspirina, en comparación con 303 pacientes (11,7%) en el grupo de aspirina (*hazard ratio* 0,68; IC del 95%, 0,57 -0,81; $p < 0,001$). *Stroke* fatal o discapacitante se produjo en 135 pacientes (5,2%) en el grupo de clopidogrel-aspirina y en 177 (6,8%) en el grupo de aspirina (*hazard ratio* 0,75; IC del 95%, 0,60-0,94; $p = 0,01$). Ocurrió accidente cerebrovascular isquémico en 204 pacien-

tes (7,9%) en el grupo de clopidogrel-aspirina y en 295 (11,4%) en el grupo de aspirina (*hazard ratio* 0,67; IC del 95%, 0,56 a 0,81; $p < 0,001$).

El accidente cerebrovascular hemorrágico ocurrió en 8 pacientes en cada uno de los 2 grupos de estudio (0,3% de cada grupo). En cuanto a los eventos vasculares, estos ocurrieron en 216 pacientes (8,4%) en el grupo de clopidogrel-aspirina, en comparación con 307 pacientes (11,9%) en el grupo de aspirina (*hazard ratio* 0,69; IC del 95%, 0,58 a 0,82; $p < 0,001$). La muerte por cualquier causa fue del 0,4% en cada grupo, mientras que la atribuible a muerte vascular (incluida la muerte por accidente cerebrovascular hemorrágico) ocurrió en 6 pacientes (0,2%) en el grupo de clopidogrel-aspirina y en 5 (0,2%) en el grupo de aspirina. El AIT ocurrió en 39 pacientes (1,5%) en el grupo de clopidogrel-aspirina y en 47 (1,8%) en el grupo de aspirina ($p = 0,36$).

Hemorragias moderadas o graves, tal como se definen mediante los criterios *Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries* (GUSTO), ocurrieron en 7 pacientes (0,3%) en el grupo de clopidogrel-aspirina y en 8 (0,3%) en el grupo de aspirina ($p = 0,73$).

El porcentaje de cualquier tipo de evento hemorrágico fue del 2,3% en el grupo de clopidogrel-aspirina, en comparación con el 1,6% en el grupo de aspirina (*hazard ratio* 1,41; IC del 95%, 0,95 a 2,10; $p = 0,09$).

La reducción en la tasa de accidente cerebrovascular y eventos vasculares combinados secundarios con clopidogrel y aspirina fue consistente en todos los subgrupos en donde se tuvieron en cuenta la edad, el sexo, los tiempos de aleatorización, la historia previa de otros factores de riesgo cardiovasculares, la presión arterial sistólica al ingreso e incluso la toma previa de aspirina.

No hubo interacciones significativas en cualquiera de los 11 subgrupos predefinidos ($p > 0,10$ para todas las comparaciones). Los eventos adversos ocurrieron en proporciones similares de los pacientes en los 2 grupos (5,8% en el grupo clopidogrel-aspirina y 5,0% en el grupo aspirina), como también la de eventos adversos graves (1,0 y 0,8%, respectivamente).

El estudio concluye que los pacientes con AIT de alto riesgo o *stroke minor* que son vistos dentro de las 24 h después del inicio de los síntomas, y que reciben tratamiento con clopidogrel más aspirina de 21 días, seguido de clopidogrel solo por un total de 90 días, muestra una reducción del riesgo de accidente cerebrovascular posterior a dichos eventos superior a la monoterapia con aspirina, presentando además un nivel de seguridad similar, ya que no causó más eventos hemorrágicos en esta población de pacientes.

Comentario

Este trabajo, realizado en China, ha publicado una reducción del riesgo y un perfil de seguridad de la terapia combinada que contrasta con los estudios diseñados previamente en población americana y europea (p. ej., los estudios MATCH¹ y *Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes* [SPS3]²), por lo que sus resultados han sido debatidos y tomados con cierta cautela a nivel internacional por referentes en el tema.

Ciertos aspectos han sido discutidos, como el hecho de que los pacientes incluidos tienen al menos niveles de tratamiento de factores de riesgo cardiovasculares como diabetes, hipertensión y dislipidemias menores que la población de dichos estudios.

En particular el estudio SPS3 realizó un seguimiento multicéntrico durante 2-3 años, en más de 3.000 pacientes con infartos lacunares confirmados por MRI, incluyendo criterios de inclusión imagenológicos bien delineados y con una media de edad similar al estudio CHANCE, encontrando una tasa de eventos adversos asociados al sangrado de más del doble en el grupo con terapia combinada y con un riesgo del 2,1% anual. En el estudio CHANCE se aclara que tanto el diagnóstico como el seguimiento de los pacientes fueron realizados indistintamente por MRI o por TAC de cerebro, dependiendo de la disponibilidad del centro, como también la categorización del evento vascular cerebral, y no hay información adicional de la misma en los apéndices del estudio en su publicación original.

En cuanto a los criterios para la definición de eventos cerebrovasculares, el criterio de AIT utilizado en su diseño puede deberse al momento en el que se inició el estudio (año 2009) y esto no escapa a otros estudios diseñados en la misma época.

Los factores epidemiológicos propios de la región y la etnia deberían ser tenidos en cuenta. En este aspecto, impresionan más aplicables a nuestra población los hallazgos del estudio SPS3, donde este factor es muy tenido en consideración debido a la población hispana y latina incluida en el estudio, y estas variables podrían hacer valederos ambos resultados, quizás condicionados por factores genéticos y ambientales no comparables.

Globalmente, el estudio presenta un diseño con información que contrasta enormemente con la disponible hasta el momento, por lo que, por el momento, continúa el debate de la utilidad y la seguridad de la terapia combinada. Uno de los estudios que podría contribuir a la controversia, es el estudio *Platelet-Oriented inhibition in New TIA and minor ischemic stroke* (POINT)³, de diseño similar al CHANCE, que cuenta actualmente con más de 130 centros especializados en *stroke* en Estados Unidos activos y cuya definiciones de *stroke minor* y AIT utilizadas son más actualizadas y deben ser respaldadas por los criterios imagenológicos vigentes. Aun así, los aspectos señalados anteriormente quizás no puedan interpolarse a poblaciones no comparables.

BIBLIOGRAFÍA

1. Benavente OR, Hart RG, McClure LA, Szychowski JM, Coffey CS, Pearce LA. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. The SPS3 Investigators. *N Engl J Med*. 2012;367:817-25.
2. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M. 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.
3. Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke (POINT) trial home page [consultado 10 Sep 2013]. Disponible en: <http://www.pointtrial.org>

Néstor David Genco*

Residencia de Neurología Clínica, Hospital Lagomaggiore, Grupo
de Neurólogos en Formación-Sociedad Neurológica Argentina,
Mendoza, Argentina

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: davidgenco@hotmail.com

1853-0028/\$ – see front matter

<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuarg.2014.01.003>