

Fracaso del AAS

¿La combinación de AAS/clopidogrel ofrece mejor protección vascular a largo plazo?



Robert Côté, MD
 Yu Zhang, MS
 Robert G. Hart, MD
 Leslie A. McClure, PhD
 David C. Anderson, MD
 Robert L. Talbert,
 PharmD
 Oscar R. Benavente, MD

Dirección para correspondencia al
 Dr. Côté:
 robert.cote@mcgill.ca

RESUMEN

Objetivo: Evaluar si añadir clopidogrel al ácido acetilsalicílico (AAS) tiene un efecto de protección vascular a largo plazo en pacientes con infarto lacunar en tratamiento con AAS.

Métodos: El análisis *post hoc* de 838 pacientes con fracaso del AAS e infarto lacunar reciente de la cohorte del ensayo de prevención secundaria en infartos cerebrales pequeños subcorticales (SPS3, *Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes Trial*) asignaron aleatoriamente a los pacientes a recibir aspirina (325 mg/día) y clopidogrel (75 mg/día) o placebo. El resultado de eficacia primaria fue la recurrencia de accidente cerebrovascular (isquémico y hemorragia intracraneana) y el resultado de seguridad principal fue la hemorragia extracraneana mayor. Los pacientes fueron seguidos por un período promedio de 3.5 años.

Resultados: El grupo con fracaso del AAS tuvo un riesgo significativamente mayor de eventos vasculares, que incluye infarto cerebral isquémico, cuando se comparó con el grupo sin fracaso de AAS ($n = 2151$) en SPS3 ($p = 0,03$). La edad media fue 65.6 años y 65% eran hombres. El riesgo de infarto cerebral recurrente no se redujo en el grupo con tratamiento antiplaquetario dual, 3,1% por año, en comparación con el grupo con aspirina solamente, 3,3% por año (*hazard ratio* [HR] 0,91; intervalo de confianza [IC] 0,61–1,37). Tampoco hubo diferencia entre los grupos para infarto cerebral isquémico (HR 0,90; IC 95% 0,59–1,38). El riesgo de sangrado gastrointestinal fue mayor en el grupo con tratamiento antiplaquetario dual (HR 2,7; IC 95% 1,1–6,9); sin embargo, el riesgo de hemorragia intracraneana no fue diferente.

Conclusiones: En pacientes con un infarto lacunar reciente en tratamiento con AAS, la incorporación de clopidogrel no genera una reducción de eventos vasculares en comparación con la continuación con AAS solamente.

Clasificación de la evidencia: Este estudio aporta evidencia Clase I de que para pacientes con infarto lacunar reciente en tratamiento con AAS, agregar clopidogrel en comparación con continuar con AAS solamente, no reduce el riesgo de infarto cerebral recurrente. **Neurology**® 2014;82:382–389.

GLOSARIO

AAS = ácido acetilsalicílico; **HR** = *hazard ratio*; **IC** = intervalo de confianza; **SPS3** = ensayo de prevención secundaria en infartos cerebrales pequeños subcorticales (*Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes Trial*).

Algunos pacientes con enfermedades cardiovasculares tienen eventos mientras se encuentran en tratamiento con AAS. Esta observación, llamada fracaso del tratamiento con aspirina, puede deberse a múltiples razones, incluso la pobre adherencia y la presencia de múltiples factores de riesgo vascular que promueven la activación plaquetaria.¹⁻³ También se ha descrito recientemente una resistencia en laboratorio a la aspirina en aproximadamente 15-20% de pacientes cerebrovasculares.^{4,5} En estos casos, enfoques terapéuticos alternativos podrían incluir tanto el reemplazo como la incorporación de otro antiplaquetario, como el clopidogrel, a la aspirina.^{1,6,7} Los médicos frecuentemente cambiarán a otro antiplaquetario como el clopidogrel luego de un evento isquémico cerebral no cardioembólico en tratamiento con ácido acetilsalicílico (AAS).⁷ Sin embargo, esta práctica clínica no ha mostrado ser efectiva y carece de cualquier evidencia directa de apoyo. Además, la combinación de AAS y clopidogrel no está recomendada en la prevención secundaria a largo plazo del infarto cerebral en las guías actuales, basadas en la falta de eficacia probada y el aumento del riesgo de hemorragia.^{8,9} Aunque hay evidencia reciente que parece sugerir un beneficio potencial con la combinación de AAS

De los Department of Neurology, Neurosurgery and Medicine (R.C.), McGill University, Montreal, Canada; Department of Biostatistics (Y.Z., L.A.M.), University of Alabama at Birmingham; Department of Medicine (Neurology) (R.G.H.), McMaster University, Hamilton, Canada; Hennepin County Medical Center (Neurology) (D.C.A.), University of Minnesota Medical School, Minneapolis; Department of Clinical Pharmacy (R.L.T.), University of Texas, Austin; y Department of Medicine (O.R.B.), Brain Research Center, University of British Columbia, Vancouver, Canada.

Ir a Neurology.org para declaraciones de intereses completas. La información sobre fondos y aquellas declaraciones relevantes para los autores, si existiesen, se encuentran al final del artículo.

y clopidogrel en la etapa aguda, se requiere evidencia adicional confirmatoria.¹⁰ Estudios previos^{11,12} que han evaluado la combinación de AAS y clopidogrel no han tenido en cuenta el fracaso de la aspirina como un potencial confundidor. El ensayo de prevención secundaria en infartos cerebrales pequeños subcorticales (SPS3, *Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes Trial*),¹³ mediante la identificación de pacientes en tratamiento con AAS al momento del evento cerebral calificador, provee una oportunidad de evaluar tanto su nivel de riesgo vascular como el beneficio de la terapia antiplaquetaria dual a largo plazo. Por lo tanto, realizamos un análisis *post hoc* del ensayo SPS3 para contestar estas preguntas.

MÉTODOS El SPS3 fue un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico en centros clínicos de Norteamérica, América Latina y España. Los detalles de las razones, diseño y características de los participantes han sido descritos previamente.^{13,14} En resumen, los pacientes elegibles eran ≥ 30 años con un infarto lacunar sintomático reciente (≤ 180 días) sin enfermedad de la arteria carótida ipsilateral pasible de tratamiento quirúrgico ni presentaron fuentes cardioembólicas de riesgo, y fueron aleatorizados simultáneamente con un diseño factorial 2-por-2, ya sea para terapia antiplaquetaria individual o dual (doble ciego) y a 1 de 2 niveles de control esperado de presión arterial sistólica (< 130 mm Hg vs 130–149 mm Hg, abierto). La elección de los objetivos sistólicos preespecificados estuvo justificada por la falta de información sobre su potencial beneficio en la prevención secundaria del infarto cerebral. A los participantes con un síndrome clínico lacunar se les exigió alcanzar los criterios de RM, que incluyeron una lesión en la secuencia de difusión ≤ 2 cm con un coeficiente de difusión aparente confirmatorio o una hiperintensidad focal bien delimitada ≤ 2 cm en la secuencia de inversión-recuperación con atenuación de fluido T2 que correspondiera al síndrome clínico. Además, la evidencia por RM de un infarto cortical reciente o remoto, un infarto subcortical grande ($> 1,5$ cm) o una hemorragia intracerebral previa, excluían la participación. La elegibilidad por RM se determinó por investigadores locales, con las imágenes enviadas para interpretación central por un neurorradiólogo. Otros criterios adicionales de exclusión incluyeron un infarto cerebral discapacitante (puntaje en la escala modificada de Rankin ≥ 4). El tratamiento antiplaquetario entre el evento índice y la aleatorización fue manejado por el médico tratante.

Los pacientes con un infarto lacunar o AIT previo debían haber tenido el antecedente al evento calificador de un episodio clínico consistente con un infarto isquémico subcortical clásico, y no solo un infarto en neuroimagen. Diabéticos eran aquellos con una historia de diabetes mellitus al momento del evento calificador más aquellos con diabetes diagnosticada al momento del infarto (glucemia en ayunas ≥ 120 mg/dL) o iniciación de medicación antidiabetes durante los primeros 3 meses de seguimiento. Esta definición, aunque diferente de las guías actuales, es poco probable que haya afectado nuestros resultados. La presión arterial al ingreso estuvo basada en el promedio de las mediciones de monitoreo de presión arterial sistólica tomadas con al menos 1 semana de diferencia.

Las asignaciones aleatorias, estratificadas de acuerdo con el centro médico y al estado hipertensivo basal, se generaron utilizando un diseño en bloque permutado y protegido de ser previsualizado. A todos los participantes se les dio 325 mg de aspirina con cubierta entérica por día y fueron asignados aleatoriamente para recibir 75 mg de clopidogrel por día

o placebo, midiendo la adherencia mediante el recuento de pastillas realizado en las visitas de seguimiento.

Aprobaciones estándar de protocolo, registros y consentimiento de pacientes. A todos los sujetos se les solicitó un consentimiento informado por escrito y la aprobación del comité de investigación humana en cada centro de estudio. El número de registro de ensayos clínicos es NCT00059306. La hipótesis primaria fue que el clopidogrel sumado a la aspirina sería superior a la aspirina sola en la reducción de la medida de resultado primaria de recurrencia de accidente cerebrovascular (cualquier infarto isquémico o hemorragia intracraneal). El infarto isquémico recurrente fue clínicamente definido como un déficit neurológico focal de comienzo súbito que persiste por más de 24 horas con la exclusión de una hemorragia por neuroimagen. La hemorragia intracraneana incluyó sangrados intracerebrales, subdurales, epidurales y subaracnoideos. Los infartos cerebrales se clasificaron como fatal si el paciente fallecía dentro de los primeros 30 días, o si lo hacía después de los 30 días, pero la muerte podía ser atribuible al infarto. Las medidas de resultado secundarias incluyeron al infarto agudo de miocardio y muerte, clasificado como vascular, no vascular o de causa desconocida. La medida de seguridad primaria fue la hemorragia extracraneana mayor, definida como un sangrado con riesgo de vida requiriendo transfusión o cirugía o resultando en secuela permanente o muerte. Todos los resultados de eficacia y seguridad reportados fueron revisados y confirmados por un comité de adjudicación central que no estaba al tanto del tratamiento y clasificó los infartos cerebrales isquémicos por mecanismo presunto.

Para el presente análisis, los pacientes eran incluidos si estaban tomando solamente aspirina al momento del evento calificador, definido como la ausencia de drogas antitrombóticas marcadas en la planilla del infarto calificador al momento basal, excepto la aspirina. No se incluyeron pacientes que recibían otros antiplaquetarios. Se incluyeron un total de 838 participantes, considerados fracaso de aspirina al momento basal.

Los tests de Pearson χ^2 o exacto de Fisher fueron utilizados para examinar la asociación entre el grupo con tratamiento antiplaquetario y las características basales o factores de riesgo de interés para las variables categóricas, según correspondía. Se realizó un test de *t* de 2 muestras para probar si hay una diferencia significativa entre los grupos con tratamientos antiplaquetarios para los factores de riesgo continuos. El valor significativo fue evaluado a $p = 0,05$. Los factores que mostraban ser significativos en el análisis univariado eran incluidos en el modelo multivariado.

Calculamos las tasas de resultado anuales para cada terapia combinada y grupos de monoterapia, y luego utilizamos los modelos de Cox de riesgo proporcionado para calcular el *hazard ratio* (HR), comparando el grupo con terapia combinada al grupo con monoterapia. Además, incluimos el sexo y el tiempo entre el evento calificador y la aleatorización en los modelos de Cox, ya que estaban desbalanceados entre los grupos con tratamientos antiplaquetarios en el grupo de fracaso de AAS (tabla 1): sin embargo, con una excepción, no afectaron los resultados. Por lo tanto, reportamos los resultados sin ajustes en la tabla 2 (eficacia) y la tabla 3 (seguridad).

Todos los análisis siguieron un paradigma de intención de tratar. Todas las pruebas fueron de 2 lados y la significancia estadística fue aceptada a un nivel de 0,05, sin ajustes realizados para las comparaciones múltiples. Los análisis fueron realizados con SAS versión 9.2.

Clasificación de la evidencia. Este estudio aporta evidencia Clase I de que para pacientes con infarto lacunar reciente en tratamiento con AAS, incorporar clopidogrel contra continuar con AAS solamente, no reduce el riesgo de infarto cerebral recurrente durante un promedio de 3.5 años de seguimiento.

RESULTADOS Participantes del estudio. El presente análisis de un subgrupo incluyó un total de 838 pacientes: 411 en el grupo tratado con aspirina más placebo y 427 en el grupo tratado con aspirina y

Tabla 1 Características de los pacientes según uso del AAS al momento del infarto índice y según grupo antiplaquetario en el grupo de fracaso del AAS

	Uso de aspirina al momento del infarto índice				Grupos de fracaso de aspirina por tratamiento antiplaquetario		
	Aspirina	No aspirina	Valor <i>p</i>	Valor <i>p</i> del modelo multivariado	Aspirina + clopidogrel	Aspirina + placebo	Valor <i>p</i>
Número aleatorizado	838	2151			427	411	
Hombres, %	65	62	0,11	–	62	69	0,04
Edad, años, media (DE)	66 (10.4)	62 (10.8)	< 0,01	< 0,0001	66 (10.6)	66 (10.2)	0,85
Tabaquismo, %			< 0,01	0,15			0,47
Nunca	37	40			38	36	
Antes	45	38			43	47	
Actual	18	22			19	17	
Puntaje MMSE basal promedio, media (DE)	28 (2,2)	28 (2,4)	0,05	–	28 (2,1)	28 (2,2)	0,60
IMC, media (DE)	29 (6,2)	29 (7,1)	0,09	–	29 (6,4)	29 (6)	0,70
PA sistólica, mm Hg, media (DE)	144 (18,3)	143 (19)	0,10	–	145 (18,3)	143 (18,4)	0,18
Sintomático previo, %	18	7	< 0,01	< 0,0001	17	20	0,31
Hipertensión, %	85	71	< 0,01	0,009	87	84	0,27
Diabetes mellitus, %	47	32	< 0,01	0,21	44	49	0,23
Insuficiencia cardíaca congestiva, %	1	0	0,02	0,61	1	1	0,96
Enfermedad cardíaca isquémica, %	21	6	< 0,01	< 0,0001	21	21	0,91
Hiperlipidemia, %	63	43	< 0,01	< 0,0001	63	64	0,88
EAP, %	5	2	< 0,01	0,15	6	5	0,74
Días desde el accidente cerebrovascular calificador a la aleatorización, media (DE)	77 (46,3)	76 (47,3)	0,52	–	82 (48,6)	73 (43,3)	0,01
Glucosa, mg/dL, media (DE)	130 (52,4)	124 (55,7)	0,01	0,57	128 (50,6)	132 (54,1)	0,22
LDL-C, mg/dL, media (DE)	107 (39,6)	114 (39,8)	< 0,01	0,19	108 (39,7)	106 (39,5)	0,50
Creatinina, mg/dL, media (DE)	0,99 (0,3)	0,94 (0,3)	< 0,01	0,77	0,99 (0,3)	0,99 (0,3)	0,91

Abreviaturas: AAS = ácido acetilsalicílico; EAP = enfermedad arterial periférica; IMC = índice de masa corporal; LDL-C = colesterol-lipoproteína de baja densidad; MMSE = *Mini-Mental State Examination*; PA = presión arterial.

clopidogrel. Los participantes fueron seguidos por un promedio de 3.5 años (DE = 2.2). La media (\pm DE) de la edad de los pacientes fue 66 años (10.4) y 65% eran hombres; 85% tenían historia de hipertensión, 47% tenía diabetes y 18% eran tabaquistas activos. La mediana del tiempo desde el día del evento calificador a la aleatorización fue 77.3 días (DE = 46.3). Entre los participantes, la media de la presión arterial sistólica fue $144 \pm 18,3$ mm Hg a la entrada al estudio y se redujo a 131 (DE $\pm 16,2$) al momento de la última evaluación del seguimiento. Las características basales de los pacientes que tomaban AAS al momento del evento cerebral isquémico índice (grupo con fracaso del AAS), comparadas con aquellas de los que no estaban tomando AAS en el ensayo principal SPS3 muestran que globalmente el grupo con fracaso del AAS era significativamente mayor en edad y tenía una mayor proporción de pacientes con factores de riesgo vascular, representando por lo tanto una cohorte diferente (tabla 1). Esto se tradujo en un mayor riesgo vascular luego de ajustarlo a la historia de AIT subcortical e infarto cerebral isquémico en el momento basal; el riesgo de accidentes cerebrales recurrentes (isquémicos o hemorrágicos) fue marginalmente mayor en el

grupo con fracaso del AAS (3,2%/año) en comparación con el resto de los participantes del estudio (2,3%/año, $p = 0,08$) (véase tabla 4). Para el infarto cerebral isquémico, las tasas fueron de 2,9%/año vs 1,9%/año, respectivamente, $p = 0,03$. Todos los eventos vasculares mayores, incluyendo muerte vascular, fueron más comunes en el grupo con fracaso del AAS (aunque no estadísticamente significativo); sin embargo, el sangrado mayor no fue diferente entre los fracasos del AAS y aquellos que no estaban tomando AAS al momento del evento índice.

La tabla 1 muestra las características basales del grupo con fracaso del AAS según el tratamiento antiplaquetario. Las características demográficas y factores de riesgo estaban bien balanceadas entre los grupos de tratamiento, excepto por la edad y los días desde el infarto cerebral calificador a la aleatorización. Los participantes en el grupo aspirina/placebo tenían más probabilidades de ser de sexo masculino que aquellos en el grupo aspirina/clopidogrel. El promedio de días desde el evento calificador a la aleatorización en el grupo aspirina/clopidogrel fue mayor que en el grupo aspirina/placebo.

Entre los fracasos del AAS, la tasa estimada promedio de adherencia al régimen antiplaque-

Tabla 2 Resultados^a principales en eficacia para el grupo con fracaso del AAS

	Grupo con fracaso del AAS					
	Aspirina + placebo (n = 411)		Aspirina + clopidogrel (n = 427)		HR (IC 95%)	Valor p
	N	Tasa, %/año	N	Tasa, %/año		
Todos los accidentes cerebrales (isquémicos y hemorrágicos)	49	3,3	45	3,1	0,91 (0,61-1,37)	0,66
Infarto isquémico	45	3,0	41	2,8	0,90 (0,59-1,38)	0,64
Hemorragia intracraneal	4	0,27	4	0,27	1,02 (0,25-4,01)	0,98
Infarto del miocardio	15	0,96	15	0,95	0,99 (0,49-2,04)	0,99
Eventos vasculares mayores^b	60	4,1	57	3,9	0,94 (0,66-1,36)	0,75
Muertes (todas)	22	1,38	46	2,87	2,13 (1,28-3,54)	0,004
Vascular	9	0,56	20	1,25	2,21 (1,01-4,86)	0,05
No vascular	8	0,50	17	1,06	2,21 (0,95-5,12)	0,07
Incierta	5	0,31	9	0,56	1,84 (0,62-5,49)	0,28

Abreviaturas: AAS = ácido acetilsalicílico; HR = *hazard ratio*; IC = intervalo de confianza.

^a Tiempo al primer evento en la categoría específica; tasas anualizadas. El total de pacientes por año de exposición para el resultado primario (todos los infartos cerebrales) fue 1493 para aquellos asignados a aspirina sola y 1472 para aquellos asignados a clopidogrel más aspirina.

^b Infarto cerebral, infarto de miocardio o muerte vascular

tario asignado fue 94% a lo largo del período del estudio. La interrupción permanente de la terapia antiplaquetaria asignada ocurrió en el 31% de los pacientes del grupo con antiplaquetario dual y en el 34% de los pacientes que recibían solo aspirina ($p = 0,39$). Esto es comparable a otros estudios.¹² Entre los pacientes que no completaron el estudio ($n = 99$), 16% se perdieron durante el seguimiento y 77% retiraron su consentimiento. Los agentes hipolipemiantes fueron prescritos en el 78% de los pacientes durante el estudio y 74% recibieron estatinas en ambos grupos.

Infarto cerebral recurrente. Los resultados de eficacia para el grupo de fracaso del AAS están presentados

en la tabla 2 y en la figura, sin ningún ajuste para covariables.

No hubo evidencia de que el riesgo de infarto cerebral recurrente fuera diferente entre aquellos aleatorizados a aspirina más clopidogrel en comparación con aquellos aleatorizados a aspirina solamente. Un total de 94 participantes tuvieron un infarto cerebral recurrente: 45 en el grupo AAS/placebo *vs* 41 en el grupo con tratamiento antiplaquetario dual tuvieron un infarto isquémico y 4 en cada grupo tuvieron una hemorragia intracraneana (HR 0,91; intervalo de confianza [IC] 95% 0,61–1,37), ilustrado en la figura. Además, no hubo diferencias en la tasa de infarto cerebral isquémico recurrente (HR 0,90; IC

Tabla 3 Resultados de seguridad^a para el grupo de fracaso de la aspirina

	Grupo con fracaso del AAS					
	Aspirina + placebo (n = 411)		Aspirina + clopidogrel (n = 427)		HR (IC 95%)	Valor p
	N	Tasa, %/año	N	Tasa, %/año		
Todas las hemorragias	19	1,2	28	1,8	1,50 (0,83-2,7)	0,17
Hemorragias intracraneales	6	0,38	5	0,31	0,85 (0,26-2,8)	0,78
Intracerebral	2	0,13	3	0,25	1,5 (0,25-8,8)	0,68
Subdural o epidural	3	0,19	2	0,13	0,70 (0,12-4,2)	0,69
Otras	1	0,063	0	0	–	–
Sangrado extracraneal	13	0,83	25	1,63	1,96 (1,0-3,8)	0,05
Gastrointestinal^b	6	0,38	16	1,03	2,7 (1,1-6,9)	0,04
Hemorragias fatales	2	0,12	2	0,13	0,96 (0,14-6,82)	0,97
Intracraneal	2	0,13	1	0,06	0,48 (0,04-5,28)	0,55
Extracraneal	0	0	1	0,06	–	–

Abreviaturas: AAS = ácido acetilsalicílico; HR = *hazard ratio*; IC = intervalo de confianza.

^a Se utilizó un modelo de tiempo al primer evento para cada categoría de resultado; las tasas son anualizadas. Todas las adjudicaciones fueron realizadas centralmente por el comité de adjudicación del ensayo de prevención secundaria en infartos cerebrales pequeños subcorticales.

^b El sitio de sangrado fue determinado por un investigador en el centro de estudio local.

Tabla 4 Eventos isquémicos, sangrado mayor y muerte según el uso de aspirina al momento del evento índice

	Aspirina (n = 838)		No aspirina (n = 2151)		HR (IC 95%)	Valor p
	N	Tasa, %/año	N	Tasa, %/año		
Todos los accidentes vasculares cerebrales (isquémicos y hemorrágicos)	94	3,2	164	2,3	1,26 (0,98-1,64)	0,08 ^a
Infarto isquémico	86	2,9	138	1,9	1,36 (1,03-1,79)	0,03 ^a
Hemorragia intracraneal	8	0,27	26	0,37	0,59 (0,27-1,31)	0,19 ^b
Sangrado mayor	47	1,52	114	1,59	0,85 (0,60-1,20)	0,35 ^c
Infarto de miocardio	30	0,96	36	0,49	1,38 (0,83-2,29)	0,22 ^d
Eventos vasculares mayores^e	117	4,01	202	2,88	1,15 (0,90-1,46)	0,27 ^f
Muertes	68	2,1	118	1,6	0,95 (0,70-1,30)	0,74 ^g
Vascular	29	0,91	39	0,52	1,25 (0,76-2,07)	0,38 ^h
No vascular	25	0,78	43	0,58	0,93 (0,56-1,55)	0,79 ⁱ
Incierta	14	0,44	36	0,48	0,73 (0,39-1,36)	0,32 ^j

Abreviaturas: HR = *hazard ratio*; IC = intervalo de confianza

^a Ajustado por infarto subcortical o AIT sintomático previo al momento basal.

^b Ajustado por edad al momento basal.

^c Ajustado por AIT subcortical y edad al momento basal.

^d Ajustado por historia de enfermedad isquémica y uso de β-bloqueante al momento basal.

^e Infarto cerebral, infarto del miocardio o muerte vascular.

^f Ajustado por infarto subcortical previo, historia de enfermedad isquémica, AIT subcortical, escala de Rankin, uso de β-bloqueante y edad al momento basal.

^g Ajustado por historia de enfermedad isquémica, historia de hipertensión, escala de Rankin y edad al momento basal.

^h Ajustado por infarto subcortical sintomático previo, historia de enfermedad isquémica, escala de Rankin y edad al momento basal.

ⁱ Ajustado por historia de enfermedad isquémica y edad al momento basal.

^j Ajustado por AIT subcortical, escala de Rankin y edad al momento basal.

95% 0,59–1,38), hemorragia intracraneana (HR 1,02; IC 95% 0,25–4,01) o cualquier otro evento vascular mayor entre los 2 grupos. En el grupo con terapia antiplaquetaria dual, no hubo reducción en el resultado compuesto que combinó infarto cerebral, infarto de miocardio o muerte vascular.

El efecto del tratamiento fue examinado también entre los pacientes del grupo sin fracaso del AAS, y no se observaron diferencias en relación con los resultados de eficacia principales (HR 0,92; IC 95% 0,67–1,24) (véase la figura). Además, no hubo una interacción estadísticamente significativa entre el uso de AAS al momento del infarto cerebral índice y el tratamiento antiplaquetario, más allá de los resultados.

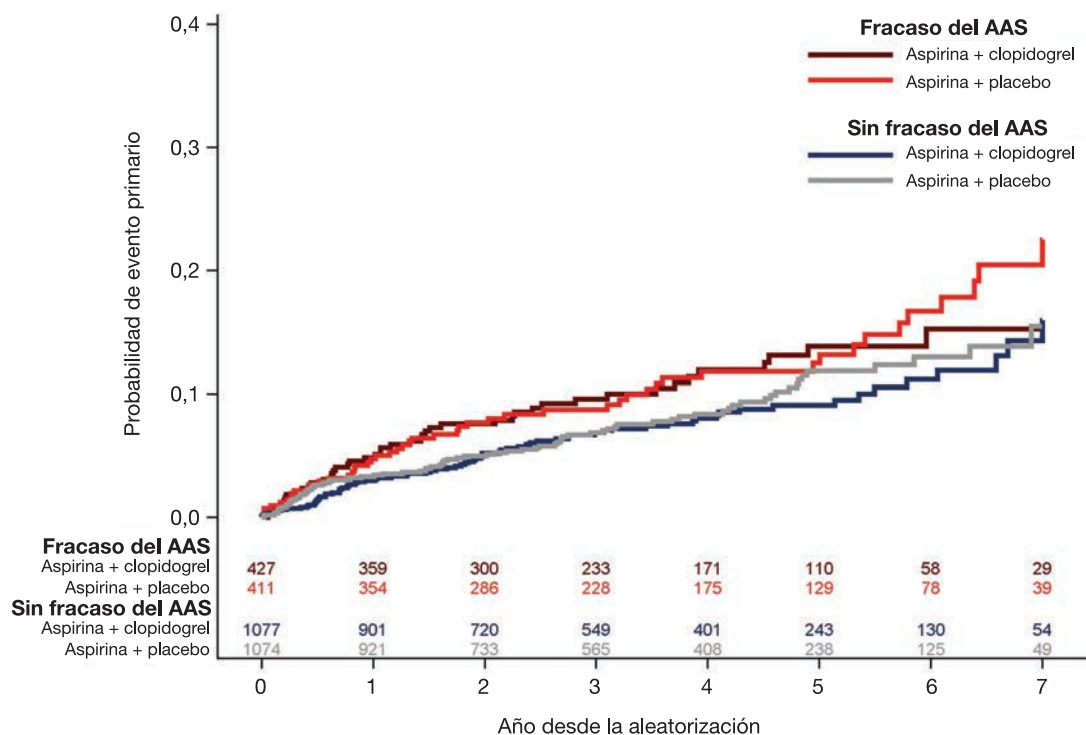
Mortalidad. En el grupo con fracaso del AAS, el riesgo de mortalidad de cualquier causa entre aquellos aleatorizados al grupo de terapia combinada fue mayor que para aquellos aleatorizados a aspirina solamente (HR 2,13; IC 95% 1,28–3,54; $p = 0,004$). También observamos una diferencia marginal en las tasas de muertes vasculares y no vasculares entre ambos grupos ($p = 0,05$ y $p = 0,07$, respectivamente), con aquellos aleatorizados a la terapia combinada con mayor probabilidad de tener estos resultados que aquellos aleatorizados a aspirina solamente (véase tabla 2).

No hubo asociaciones entre el sexo o el tiempo entre el evento calificador y la aleatorización con cualquiera de los resultados de eficacia, con la excepción del riesgo de muerte no cerebral, siendo menor para hombres que para mujeres (HR 0,26; IC 95% 0,08–0,86).

La tabla 3 muestra los resultados de seguridad según los grupos de tratamiento antiplaquetario para el grupo de fracaso del AAS. Las tasas anuales de complicaciones hemorrágicas, incluso hemorragias intracraneales y fatales, eran comparables en ambos grupos, excepto por un aumento en el sangrado gastrointestinal en el grupo AAS/clopidogrel relativo al grupo con monoterapia (HR 2,7; IC 95% 1,1–6,9).

DISCUSIÓN En esta cohorte de pacientes con un infarto lacunar reciente que estaban tomando AAS al momento del evento índice, la incorporación de clopidogrel a la AAS no redujo el riesgo de recurrencia de infarto cerebral o de cualquier otro evento isquémico mayor durante un período de seguimiento promedio de 3,5 años. Esta falta de beneficio protector fue observada incluso aunque este subgrupo tenía un perfil de riesgo mayor para infarto cerebral isquémico, con un riesgo relativo aumentado del 30% en comparación al paciente promedio del ensayo SPS3 principal. Los HR para la recurrencia de infarto cerebral isquémico entre los grupos de combinación de AAS/clopidogrel *vs* AAS solamente fueron 0,82 (IC 95% 0,63–1,09) para la cohorte general del SPS3 *vs* 0,90 (IC 95% 0,59–1,38) para este subgrupo de alto riesgo con fracaso del AAS. Estudios previos^{11,12} que evaluaron el rol de la combinación de clopidogrel y AAS en la prevención a largo plazo del infarto cerebral isquémico no cardioembólico también reportaron un efecto protector no significativo en la prevención de eventos isquémicos recurrentes, mientras que sí reportaron un riesgo aumentado de complicaciones

Figura Probabilidad del resultado primario (todos los infartos cerebrales) para los grupos de fracaso y sin fracaso del AAS



El *hazard ratio* para el resultado primario, infarto cerebral recurrente, fue 0,91 (Intervalo de confianza [IC] 95% 0,61–1,37) para el grupo de fracaso del ácido acetilsalicílico (AAS) y 0,92 (IC 95% 0,67–1,24) para el grupo sin fracaso del AAS.

hemorrágicas. Estos estudios incluyeron pacientes con enfermedad cerebrovascular sintomática y un espectro de condiciones cardiovasculares y la presencia de factores de riesgo vascular. Además, y similar a nuestros resultados, un reciente subestudio del ensayo CHARISMA reportó una falta de efecto protector en la incorporación de clopidogrel a la aspirina en pacientes identificados como aspirina-resistentes mediante medidas de laboratorio.¹⁵ Nuestra cohorte de fracaso de aspirina fue mayor en edad y tuvo una proporción mayor de factores de riesgo vascular que aquellos que no estaban tomando aspirina al momento del evento índice en el SPS3. También tenían un riesgo mayor de eventos vasculares durante el seguimiento; esta asociación de fracaso de la aspirina con un perfil de aumento de riesgo vascular y peor resultado ha sido descrita previamente.^{1,16-18} Una explicación posible podría ser que los factores de riesgo vascular contribuyeron al fracaso de la aspirina en esta cohorte al aumentar la reactividad plaquetaria, promover la inflamación u otros mecanismos. Que el agregado de clopidogrel aparentemente no haya beneficiado al grupo con fracaso del AAS sugiere que el fracaso del efecto farmacológico antiplaquetario puede ser menos importante que el impacto de los factores de riesgo por sí mismos.¹

En nuestro estudio, el riesgo hemorrágico de sangrado gastrointestinal y mortalidad global fueron el doble en el grupo con tratamiento antiplaquetario dual. Esto es similar a lo que se informó en el análisis principal del SPS3. Aunque una revisión

sistemática reciente,¹⁹ que se enfoca en la combinación de clopidogrel y AAS en diversas condiciones vasculares, no encontró un aumento de riesgo de mortalidad global asociado a esta combinación, sí reportó una tendencia hacia el aumento de hemorragias fatales asociado a estos 2 antiplaquetarios. La mortalidad global aumentada, asociada a la combinación AAS/clopidogrel reportada en nuestro estudio, no puede adjudicarse a un aumento de riesgo de sangrado, aunque no podemos excluir que esto haya representado potencialmente un rol en el aumento de riesgo de sangrado gastrointestinal reportado en nuestro estudio, en el cual se utilizaron 325 mg/día de AAS con cubierta entérica; otros estudios,^{11,22} que utilizaron dosis menores (75–162 mg/día) de aspirina con clopidogrel, han reportado un riesgo comparable, si no mayor, de complicaciones hemorrágicas.

Nuestro estudio presenta varios aspectos positivos. Primero, la población del estudio estuvo bien definida, con un diagnóstico de infarto lacunar reciente confirmado en todos los casos con neuroimágenes. Aunque este fue un análisis *post hoc*, los grupos (AAS vs AAS/clopidogrel) estaban bien balanceados en cuanto a las características demográficas y factores de riesgo vascular, excepto el sexo

y el tiempo desde el evento calificador a la aleatorización. Y en todo caso, estas diferencias favorecerían al grupo antiplaquetario dual. En segundo lugar, debido a que este fue un ensayo aleatorizado, la calidad del seguimiento fue excelente; solo 2% se perdieron en el seguimiento, reduciendo el riesgo de pérdida de resultados relevantes; también, la adjudicación de resultados fue ciega. La adherencia al régimen antiplaquetario también fue excelente, del 94%. En tercer lugar, al contrario de estudios previos, la determinación del régimen antiplaquetario al momento del evento isquémico índice fue registrada en nuestro estudio, aportando por lo tanto la oportunidad de identificar individuos que habían experimentado su evento bajo una terapia con AAS documentada.

Nuestro estudio tiene limitaciones. Primero, este reporte está basado en un análisis *post hoc*, entonces no se puede excluir la posibilidad de que los resultados pueden haber estado influidos por factores confundidores no reconocibles. En segundo lugar, el tamaño de la cohorte y la duración del seguimiento fueron un poco limitados; esto puede haber influenciado en el poder estadístico del análisis. En tercer lugar, debido a la ausencia de un método estandarizado y validado para definir la resistencia al AAS, utilizamos el concepto de fracaso del AAS clínico, definido como la ocurrencia de nuevos eventos isquémicos en tratamiento con AAS. Además, teníamos poca información sobre la dosis exacta de AAS al momento del evento índice y el grado de adherencia. Finalmente, nuestra población estuvo restringida a los pacientes con un infarto lacunar, por lo que nuestros resultados no pueden ser extrapolados a otros subtipos de infarto cerebral isquémico. Actualmente la evidencia disponible solo apoya la combinación de AAS y clopidogrel en la prevención a largo plazo de infartos cardioembólicos en el contexto de una fibrilación auricular no valvular, pero a costa de aumentar las complicaciones hemorrágicas.²³

Nuestro estudio es uno de los primeros que intentaron evaluar el potencial beneficio a largo plazo de modificar el régimen antiplaquetario mediante la incorporación de clopidogrel luego de un evento isquémico cerebral reciente bien documentado, estando en tratamiento con AAS. Aunque un análisis *post hoc* del estudio *Ticlopidine Aspirin Stroke Study*¹⁸ sugirió un beneficio mayor probable con ticlopidina en pacientes que habían estado tomando AAS, esto carece de relevancia actualmente, ya que la ticlopidina no se utiliza en forma rutinaria.

Más aún, nuestro estudio encara enunciados de las guías de prevención de infarto cerebral actuales, al efecto de que no hay evidencia que apoye la modificación del régimen antiplaquetario luego de un evento cerebral isquémico y aporta una respuesta parcial a la pregunta sobre el potencial valor a largo plazo de elegir un enfoque antiplaquetario alternativo en pacientes que hayan tenido un evento cerebral isquémico mientras recibían aspirina.^{8,9}

Sobre la base de nuestros resultados, no pudimos mostrar un efecto protector superior median-

te la incorporación del clopidogrel a la aspirina en pacientes que experimentaron un evento cerebral isquémico reciente tomando aspirina. Más aún, cualquier beneficio potencial de esta combinación debería superar el daño potencial en términos del riesgo aumentado de sangrado y mortalidad.

CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES

Dr. Pham: concepto y diseño del estudio, supervisión del estudio. Yu Zhang: análisis e interpretación. Robert G. Hart: revisión crítica del manuscrito. Leslie A. McClure: análisis e interpretación, revisión crítica del manuscrito. David C. Anderson: revisión crítica del manuscrito. Robert L. Talbert: revisión crítica del manuscrito. Oscar R. Benavente: revisión crítica del manuscrito.

FONDOS PARA EL ESTUDIO

Este estudio fue apoyado económicamente por el National Institute of Neurological Disorders and Stroke (U01 NS38529-04A1).

DECLARACIÓN DE INTERESES

Los autores no tienen nada que declarar relevante al manuscrito. Ir a Neurology.org para declaraciones completas.

Recibido el 30 de abril de 2013. Aceptado en su formato final el 3 de septiembre de 2013.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gasparyan AY, Watson T, Lip GY. The role of aspirin in cardiovascular prevention: implications of aspirin resistance. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1829–1843.
2. Hankey GJ, Eikelboom JW. Aspirin resistance. *Lancet* 2006;367:606–617.
3. Maree AO, Fitzgerald DJ. Variable platelet response to aspirin and clopidogrel in atherothrombotic disease. *Circulation* 2007;115:2196–2207.
4. Gengo FM, Rainka M, Robson M, et al. Prevalence of platelet nonresponsiveness to aspirin in patients treated for secondary stroke prophylaxis and in patients with recurrent ischemic events. *J Clin Pharmacol* 2008;48:335–343.
5. Halawani SH, Williams DJ, Adefurin A, Webster J, Greaves M, Ford I. Aspirin failure in patients presenting with acute cerebrovascular ischaemia. *Thromb Haemost* 2011;106:240–247.
6. Lancaster GI, Srinivasan J, Jain H. Aspirin resistance: an update. *Curr Atheroscler Rep* 2009;11:105–110.
7. Hankey GJ, Eikelboom JW. Antithrombotic drugs for patients with ischaemic stroke and transient ischemic attack to prevent recurrent major vascular events. *Lancet Neurol* 2010;9:273–284.
8. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42:227–276.
9. Coutts S, Kelloway L; on behalf of the Prevention of Stroke Writing Group. Prevention of stroke. In: Lindsay MP, Gubitz G, Bayley M, Phillips S, eds; On behalf of the Canadian Stroke Best Practices and Standards Working Group. *Canadian Stroke Network*; 2012; Ottawa, Ontario, Canada. Available at: <http://www.strokebest-practices.ca/>. Accessed April 16, 2013.
10. Geeganage CM, Diener HC, Algra A, et al. Dual or mono antiplatelet therapy for patients with acute ischemic stroke or transient ischemic attack: systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2012;43:1058–1066.
11. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:331–337.

12. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706–1717.
13. Benavente OR, Hart RG, McClure LA, Szychowski JM, Coffey CS, Pearce LA; for the SPS3 investigators. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med* 2012;367:817–825.
14. Benavente OR, White CL, Pearce L, et al. The Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes (SPS3) study. *Int J Stroke* 2011;6:164–175.
15. Eikelboom JW, Hankey GJ, Thom J, et al. Incomplete inhibition of thromboxane biosynthesis by acetylsalicylic acid: determinants and effect on cardiovascular risk. *Circulation* 2008;118:1705–1712.
16. Beigel R, Hod H, Fefer P, et al. Relation of aspirin failure to clinical outcome and to platelet response to aspirin in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2011;107:339–342.
17. Mohr JP. Aspirin failure in the Warfarin Aspirin Recurrent Stroke Study. Presented at the 28th International Stroke Conference; February 13–15, 2003; Phoenix, Arizona.
18. Grotta JC, Norris JW, Kamm B. Prevention of stroke with ticlopidine: who benefits most? *Neurology* 1992;42:111–115.
19. Palacio S, Hart RG, Pearce LA, Benavente OR. Effect of addition of clopidogrel to aspirin on mortality: systematic review of randomized trials. *Stroke* 2012;43:2157–2162.
20. Peters RJG, Mehta SR, Fox KAA, et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation* 2003;108:1682–1687.
21. Steinhubl SR, Bhatt DL, Brennan DM, et al. Aspirin to prevent cardiovascular disease: the association of aspirin dose and clopidogrel with thrombosis and bleeding. *Ann Intern Med* 2009;150:379–386.
22. Berger PB, Bhatt DL, Fuster V, et al. Bleeding complications with dual antiplatelet therapy among patients with stable vascular disease or risk factors for vascular disease: results from the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance (CHARISMA) trial. *Circulation* 2010;121:2575–2583.
23. The ACTIVE investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:2066–2078.