

# III Congreso Interdisciplinario de Stroke

## Terapéutica antiplaquetaria en la prevención primaria y secundaria del accidente cerebrovascular

A. G. G. TURPIE

Profesor de Medicina, Universidad de McMaster, Hamilton, Ontario, Canadá

Trabajo recibido para su publicación: 10/94 Aceptado: 10/94

Dirección para separatas: Alexander Graham Turpie, MB, FRCP, HGH Mc McMaster Clinic, Hamilton General Hospital, 237 Barton Street East, Hamilton, Ontario, L8L 2X2, Canadá

**Los agentes antiplaquetarios juegan un papel fundamental en el manejo de los pacientes en riesgo de enfermedad vascular. Hay creciente evidencia de que la terapéutica combinada con antiplaquetarios y anticoagulantes orales puede mejorar la eficacia, en comparación con el tratamiento mediante cualquiera de estas drogas aislada. Rev Arg Cardiol 1995; 63 (6): 597-599.**

*Palabras clave* Accidente cerebrovascular/prevenición - Antiplaquetarios y accidente cerebrovascular

A pesar de la reducción de la incidencia de enfermedad cerebrovascular durante las décadas pasadas, el accidente cerebrovascular (ACV) sigue siendo la tercera causa de muerte en los Estados Unidos, y es la principal causa incapacitante en los adultos. Actualmente, los esfuerzos tendientes a reducir la morbilidad y mortalidad producto del ACV están dirigidos a la prevención primaria y secundaria. Las medidas de prevención primaria intentan identificar y reducir los factores de riesgo. Los pacientes hipertensos o diabéticos tienen mayor frecuencia de ACV. La enfermedad cardíaca y el hábito de fumar son también factores de riesgo importantes para la aparición de eventos cerebrovasculares isquémicos. Finalmente, en aproximadamente un tercio de los pacientes los ataques isquémicos transitorios (AIT) progresan a ACV completos en un período de cinco años. La importancia de la prevención secundaria está subrayada por los altos índices de recidiva. Los pacientes sobrevivientes a un ACV tienen un riesgo del 25% de sufrir un nuevo ACV, un infarto agudo de miocardio (IAM) o la muerte como consecuencia de otras complicaciones vasculares en los dos años subsiguientes.

Las intervenciones médicas para la prevención del ACV incluyen los anticoagulantes, los antiagregantes plaquetarios y la cirugía vascular. De éstos, los resultados con los agentes antiplaquetarios parecen ser los más promisorios. La aspirina es el agente antiagregante más estudiado, y es utilizada amplia-

mente en la prevención de eventos isquémicos en pacientes en riesgo. El análisis de más de 200 estudios clínicos que incluyeron más de 100.000 pacientes por el Antiplatelet Trialists' Collaboration ha aportado evidencias claras de que la terapéutica antiplaquetaria prolongada reduce los eventos vasculares serios como el ACV, el IAM y la mortalidad vascular en cerca de un 25%.

Aunque la aspirina reduce el riesgo de ACV en los pacientes con AIT, la seguridad de que lo reduzca igualmente en los pacientes con ACV es menor. Además, persiste la controversia acerca de cuál es su dosis útil para la prevención del ACV. Los estudios iniciales con aspirina usaron una dosis de 1.300 mg por día que, aunque efectiva —con reducciones del riesgo del 22% al 30%—, se asoció a un alto porcentaje de hemorragias gastrointestinales. Por esta razón se han efectuado ensayos para determinar la dosis mínima necesaria para lograr la misma eficacia. El estudio UK-TIA comparó la aspirina en dosis de 1.300 mg o 300 mg, con placebo, y no se encontró diferencia en la eficacia entre las dos dosis utilizadas. Tampoco la hubo en la incidencia de ACV en cualquiera de los grupos, comparados con el placebo. De todos modos, la incidencia de ACV en el grupo placebo en este estudio fue de sólo 3% por año, lo que es inusualmente bajo. El estudio SALT (Swedish Aspirin Low-dose Trial), con gran número de pacientes, controlado con placebo, y doble ciego, demostró una reducción del 18% en la inciden-

cia de ACV y muerte, utilizando 75 mg de aspirina diarios. Aunque el resultado fue significativo a favor de las dosis bajas de aspirina, la disminución del riesgo fue mucho menor que la observada utilizando dosis altas. El Dutch TIA Study Group, comparando 283 mg con 30 mg de aspirina diarios, no encontró diferencias entre ambos grupos. Este estudio tuvo una incidencia de ACV relativamente alta, y es difícil determinar si alguna de estas dosis fue mejor que el placebo, dado que no hubo un grupo placebo.

Hay dos estudios comparando warfarina o aspirina con placebo para la prevención del ACV en pacientes con fibrilación auricular no valvular. El SPAF (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation) utilizó 325 mg de aspirina, en tanto el grupo de Copenhagen utilizó 75 mg. El estudio SPAF encontró que la incidencia acumulativa de eventos tromboembólicos durante dos años de seguimiento era muy parecida entre el grupo de pacientes tratados con warfarina y el que recibió aspirina, y que ambos eran significativamente mejores que el placebo. El estudio de Copenhagen mostró un importante beneficio vinculado con la warfarina, pero éste era mínimo con la administración de 75 mg de aspirina.

La ticlopidina ha sido evaluada en pacientes con desórdenes tromboembólicos arteriales, incluyendo enfermedad cerebrovascular, enfermedad coronaria y patología vascular periférica. En Norteamérica la ticlopidina fue evaluada en dos estudios randomizados doble ciego en pacientes con enfermedad cerebrovascular. El estudio TASS (Ticlopidine Aspirin Stroke Study) comparó ticlopidina y aspirina en la prevención del ACV isquémico y muerte en pacientes con AIT o ACV menores; y el estudio CATS (Canadian-American Ticlopidine Study) comparó la eficacia de la ticlopidina *versus* placebo en pacientes con riesgo de recurrencias de ACV.

El TASS comparó el efecto de la ticlopidina en dosis de 250 mg dos veces por día con el de 650 mg de aspirina dos veces por día, en cuanto al riesgo de ACV o muerte en pacientes con AIT o isquemia cerebral focal menor o isquemia retiniana. El estudio, que fue conducido en 56 centros en los Estados Unidos y Canadá, incluyó 3.069 pacientes durante un período de cuatro años y medio, y el seguimiento de los mismos continuó durante 2-6 años. El objetivo primario en el análisis de eficacia fue la ocurrencia de ACV o muerte de cualquier causa a los tres años. En el grupo de 1.529 pacientes que recibieron ticlopidina la recurrencia fue de 17%, y de 19% en los 1.540 pacientes que recibieron aspirina, con una reducción relativa del riesgo vinculada con la ticlopidina en relación con la aspirina del 12% ( $p = 0,048$ ). Un análisis secundario de la eficacia se basó en la incidencia de ACV fatal o no fatal, que fue de

10% en el grupo ticlopidina *versus* 13% en el que recibió aspirina, lo que implica una reducción del riesgo del 21% para la ticlopidina *versus* la aspirina ( $p = 0,024$ ).

El estudio CATS comparó el efecto de 250 mg dos veces por día de ticlopidina o placebo respecto de la capacidad de reducir la incidencia de ACV, IAM o muerte vascular en pacientes con un ACV tromboembólico recientemente documentado. El estudio se llevó a cabo en 25 centros de los Estados Unidos y Canadá. Se randomizaron 1.072 pacientes en total, que fueron seguidos durante tres años, con una media de seguimiento de dos años. El objetivo de evaluación primaria del CATS era la ocurrencia de ACV no fatal, IAM no fatal o muerte vascular, excluyendo cualquier evento que ocurriera más allá del día 28 luego de finalizada la toma de ticlopidina o placebo. La incidencia final combinada de ACV no fatal, IAM o muerte vascular ocurrió en 10,8% de los 525 pacientes tratados con ticlopidina y en 15,3% de los 528 pacientes que recibieron placebo, lo que significa una reducción del riesgo relativo de 30,2% en favor de la ticlopidina ( $p = 0,006$ ). Respecto del objetivo secundario de evaluación y la incidencia de ACV fatal o no fatal, IAM o muerte de cualquier causa, la reducción relativa del riesgo fue de 24,1%.

La ticlopidina ha mostrado también la capacidad para prevenir el ACV fatal y no fatal, el IAM y la muerte en pacientes con alto riesgo de eventos vasculares isquémicos con antecedentes de isquemia cerebral, isquemia miocárdica y arteriopatía periférica.

Un metaanálisis reciente ha confirmado que la aspirina también reduce significativamente estos puntos finales en los paciente en riesgo. La ticlopidina tiene dos ventajas sobre la aspirina. En el estudio que comparó en forma directa la ticlopidina con la aspirina hubo un 12% de reducción de riesgo en los eventos vasculares mayores en los pacientes que recibieron ticlopidina *versus* los tratados con aspirina. En un estudio simple randomizado en pacientes con ACV establecido, la ticlopidina fue la única droga antiplaquetaria utilizada que mostró reducción del riesgo de repetición del ACV y eventos vasculares. Hay evidencias recientes que muestran que no todos los pacientes que reciben aspirina responden con inhibición de la función plaquetaria. Es más, los no respondedores a la aspirina parecen presentar una respuesta clínica pobre. Aunque no ha sido demostrado en ningún estudio aislado que la aspirina sea beneficiosa en pacientes con un ACV previo, los resultados del metaanálisis sugieren un efecto beneficioso de la aspirina en pacientes con ACV establecido.

La ticlopidina es un importante aporte a la terapéutica habitual de los pacientes en riesgo de ACV y en pacientes con ACV establecido. Es el tratamiento

médico alternativo en pacientes con ataques isquémicos transitorios o ACV menores que presentan intolerancia a la aspirina o en los que no hubo respuesta al tratamiento con aspirina, y es el tratamiento de elección en pacientes con ACV isquémico mayor.

La ticlopidina se asocia a un número de efectos colaterales y a una mayor toxicidad, siendo la leucopenia el efecto colateral más serio. Se necesita un monitoreo regular y frecuente de los glóbulos blancos durante los tres primeros meses de tratamiento. La ticlopidina debería discontinuarse al primer indicio de caída significativa del recuento de glóbulos blancos. Para reducir el riesgo de intolerancia digestiva, la ticlopidina debería administrarse con las comidas o reducir la dosis temporalmente en los pacientes con síntomas gastrointestinales.

### CONCLUSIONES

Los agentes antiplaquetarios juegan un papel mayor en el manejo de los pacientes en riesgo de enfermedad vascular. Se está acumulando evidencia de que la terapéutica combinada de agentes antiplaquetarios y anticoagulantes orales puede mejorar la eficacia, en comparación con el tratamiento mediante cualquier agente aislado.

### SUMMARY

#### ANTIPLATELET THERAPY IN PRIMARY AND SECONDARY PREVENTION OF STROKE

Antiplatelet agents play a major role in the management of patients at risk of vascular disease. Evidence is accumulating that combination therapy with antiplatelet agents and oral anticoagulants may improve the efficacy when compared with treatment with either agent alone.

*Key words* Stroke/prevention - Antiplatelet agents and stroke

### BIBLIOGRAFIA

1. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy - I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Brit Med J* 1994; 308: 81-106.
2. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy - II: Maintenance of vascular graft or arterial patency by antiplatelet therapy. *Brit Med J* 1994; 308: 139-168.
3. Laupacis A for Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of anti-thrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of Pooled Data from Five Randomized Controlled Trials. *Annals of Internal Medicine* 1994.