

# Prevención de la Enfermedad Cerebrovascular: uso de tienopiridinas

## *Thienopyridines in stroke treatment*

Jorge Ignacio Celis, Andrés Castaño Parra

### RESUMEN

Las tienopiridinas son antiagregantes plaquetarios con una efectividad igual o superior a la del ASA (ácido acetilsalicílico), son metabolizadas en el hígado a través del sistema de la Citocromo P-450, lo cual puede determinar la resistencia a su efecto e interacciones cuestionadas con algunos inhibidores de la bomba de protones. La ticlopidina fue la primera molécula de esta familia y se usó ampliamente hasta finales de los noventa. Fue remplazada por el clopidogrel el cual es 100 veces más potente. En la enfermedad coronaria se usa el clopidogrel en combinación con el ASA tanto en el evento agudo como luego de la angioplastia, en la enfermedad cerebrovascular por el contrario el uso de la terapia dual no ha demostrado ser efectivo y conlleva un incremento en las tasas de sangrado. Actualmente hay estudios en curso para la administración de terapia dual en pacientes con ACV isquémico agudo, igualmente está en curso otro estudio en prevención secundaria del ACV isquémico con terapia dual. Su mecanismo de acción es sobre el receptor P2Y (12), el cual es el principal receptor en la agregación plaquetaria mediada por ADP, lo bloquean en forma indirecta a través de sus tiolactonas, las cuales se unen covalentemente a este en forma irreversible generando antiagregación plaquetaria. Este receptor es en la actualidad el centro de investigación en la generación de nuevos fármacos que modulan la agregación plaquetaria, en forma tanto indirecta (Tienopiridinas) como directa, ticagrelor de uso oral y cangrelor de uso I.V.

PALABRAS CLAVES. Citocromo P-450, ticlopidina, prevención secundaria.

(Jorge Ignacio Celis, Andrés Castaño Parra. *Prevención de la Enfermedad Cerebrovascular: uso de tienopiridinas. Acta Neurol Colomb 2010;26:45-52*).

### SUMMARY

The thienopyridines are antiplatelet agents with effectiveness similar or superior to ASA (Acetyl salicylic acid), metabolized by the cytochrome P-450 system in the liver which can determine the resistance to their effect and questioned interactions with some proton pump inhibitors. Ticlopidine was the first molecule of this family and it was used until the end of nineties. Clopidogrel was the second molecule, 100 times potent. In the coronary disease the use of clopidogrel plus ASA in the acute event and after angioplasty is approved. In the cerebrovascular disease the dual antiplatelet therapy has not shown benefit and an increase in the bleeding complications rate has been reported. Actually there are several trials of dual therapy in the context of acute ischemic stroke and one trial in the secondary stroke prevention. The mechanism of action is over the P2Y(12) receptor which is the main receptor for ADP mediated platelet aggregation, they block it in an indirect way through thiolactones with an irreversible covalently binding. This receptor is actually the investigation core for new platelet aggregation modulating drugs development in indirect (Thienopyridines) and direct blockade as ticagrelor (oral uses) and cangrelor (I.V. use).

KEY WORDS. Cytochrome P-450, ticlopidine, secondary prevention.

(Germán Enrique Pérez. *Thienopyridines in stroke treatment. Acta Neurol Colomb 2010;26:16-45-52*).

Recibido: 22/03/10. Revisado: 11/05/10. Aceptado: 20/05/10.

Jorge Ignacio Celis Mejía, MD. Profesor Titular Universidad Pontificia Bolivariana, Jefe Servicio de Neurología Clínica Cardiovascular. MEDELLÍN. Andrés Castaño Parra, M.D. Profesor Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Neurólogo. Servicio de Neurología Hospital Pablo Tobón Uribe, Servicio de Neurología Clínica Cardiovascular. Medellín.

Correo electrónico: jicelis@une.net.co

---

## INTRODUCCION

El uso de antiagregantes plaquetarios ha sido básico en la prevención de la enfermedad cerebrovascular isquémica. La agregación plaquetaria se realiza a través de tres vías bioquímicas una dependiente de la actividad de ciclo-oxigenasa, otra depende de la generación de AMP cíclico mediada por ADP y una más de la actividad de fosfodiesterasa (1).

La terapia antiagregante plaquetaria se basa en la inhibición de estas vías metabólicas. El ácido acetil salílico (AAS) fue el primer antiagregante plaquetario, y es el punto de comparación para comprobar la efectividad de los nuevos antiagregantes plaquetarios o la combinación de ellos. Este capítulo se refiere al uso de la tienopiridinas en la prevención de la enfermedad aterotrombótica, dentro de la cual está la enfermedad cerebrovascular isquémica.

## BIOQUÍMICA DE LAS TIENOPIRIDINAS

Las tienopiridinas son 3 pro drogas: ticlopidina, clopidogrel y prasugrel, las cuales se convierten a metabolitos activos que contienen tiol se denominan tiolactonas. La ticlopidina y el clopidogrel son metabolizados a sus tiolactonas en el hígado a través del citocromo P450, el prasugrel es metabolizado luego de su absorción, en el intestino (2). La ticlopidina se absorbe rápidamente luego de la administración por vía oral, su acción inicia entre 24 y 48 horas y su estado estable se adquiere entre tres y cinco días, el efecto persiste hasta una semana luego de ser suspendida. La ticlopidina es 100 veces menos potente que el clopidogrel.

Su mecanismo de acción es sobre el receptor P2Y (12), principal receptor en la agregación plaquetaria mediada por ADP, lo bloquea a través de sus tiolactonas, que se unen covalentemente a éste en forma irreversible generando antiagregación plaquetaria (2). Este receptor es en la actualidad el centro de investigación en la generación de nuevos fármacos que modulan la agregación plaquetaria, en forma tanto indirecta (tienopiridinas) como directa, ticagrelor de uso oral y cangrelor de uso IV (3).

El clopidogrel a la dosis de 75 mg produce una inhibición plaquetaria inadecuada e irreversible debido a la alta actividad de esterasas plasmáticas que disminuye su efectividad. Se han realizado

estudios con dosis de carga y mayores dosis de sostenimiento en pacientes con eventos coronarios agudos. Las dosis de carga de 300 y 600 mg se han evaluado y comparado su uso antes y después de la angioplastia primaria en IAM con elevación del segmento ST, encontrándose menor incidencia de eventos aterotrombóticos con las dosis de carga de 600 mg con respecto a las dosis de carga de 300 mg y menor incidencia de estos cuando se administra la dosis de carga antes del procedimiento que posterior a éste (4).

Actualmente se usan dosis de carga de 600 mg y dosis de 150 mg día por una semana luego del procedimiento de angioplastia primaria, continuando con 75 mg día más AAS por un año.

Recientemente se ha llamado la atención acerca de la interacción entre clopidogrel y medicamentos metabolizados por el sistema Citocromo P450, dentro de los cuales se encuentran la atorvastatina y los inhibidores de la bomba de protones, los cuales alteran la respuesta al clopidogrel, entre estos últimos el pantoprazole es el que menor interacciones presenta (5).

## Uso clínico

La enfermedad vascular aterotrombótica está conformada por la enfermedad coronaria, la enfermedad cerebrovascular y la enfermedad vascular periférica, cuyos factores de riesgo ocasionan alteraciones endoteliales, que producen inflamación y generan un estado protrombótico. La efectividad de un antiagregante plaquetario depende de su capacidad para reducir en forma estadísticamente significativa los eventos aterotrombóticos de cada una de las patologías anteriores y disminuir además la mortalidad por dichas entidades. Luego de un evento vascular, éste tiende a recurrir; así, luego de un infarto agudo de miocardio (IAM), se presenta un nuevo IAM entre 76 y 84% de los casos, el ataque cerebrovascular (ACV) recurre como un ACV entre 75 y 79%, y a su vez un IAM recurre como ataque cerebrovascular (ACV) y a su vez el ACV como IAM (6), esto explica porqué la muerte cardiovascular es la primera causa de mortalidad luego de un primer ACV isquémico (7,8).

La prevalencia de enfermedad vascular en múltiples lechos vasculares (enfermedad poli vascular)

---

se ha documentado en el registro REACH (9), en los pacientes con ECV hay un 40% con ella, en los pacientes con IAM se presenta en el 25% y en los pacientes con enfermedad vascular periférica en el 60%. El anti plaquetario ideal para la prevención del ACV es aquel que: reduce la recurrencia de ACV, varía según tipo de ACV, reduce el riesgo de IAM, reduce el riesgo de enfermedad vascular periférica, posee un bajo riesgo de generar hemorragias, disminuye las complicaciones cardiovasculares agudas y reduce la mortalidad cardiovascular.

Uno de los aspectos al considerar el uso es el de la resistencia al fármaco, con el clopidogrel se ha reportado un 25% de actividad subterapéutica, donde la actividad de la CYP2C19 es crítica, recientemente la FDA ha recomendado el estudio del genotipo CYP2C19 para evaluar la respuesta a clopidogrel (10).

### Estudios con Ticlopidina

Fue la primera tienopiridina en el mercado. El estudio CATS (The Canadian American Ticlopidine Study) con 1.072 pacientes comparó la administración de ticlopidina 250 mg BID vs placebo, con 3 años de seguimiento, su desenlace primario fue la reducción de IAM, ACV y muerte cardiovascular. Mostró una tasa de eventos por año de 10,8% en el grupo ticlopidina y 15,3% en el grupo placebo con una RRR 30,2% en favor de la ticlopidina tanto en hombres como en mujeres; los principales efectos colaterales fueron neutropenia, rash cutáneo y diarrea (11). En el estudio TASS (Ticlopidin Aspirin Stroke Study) en 3.069 pacientes se comparó la Ticlopidina 250 mg b.i.d. vs AAS 1300 mg día, con seguimiento de pacientes entre 2 y 6 años, y desenlace primario de reducción de IAM, ACV y muerte cardiovascular.

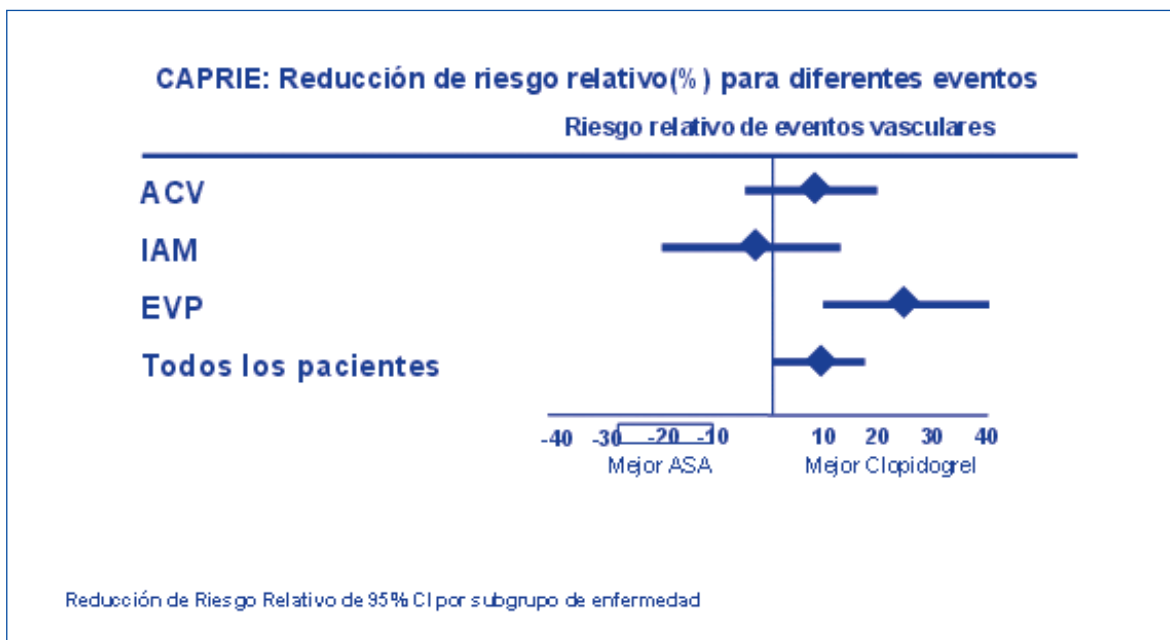
La tasa de eventos por año fue de 10% para Ticlopidina y 13% para el AAS, la reducción del riesgo fue de 21% en favor de Ticlopidina y los efectos colaterales fueron similares a los del CATS (12). El riesgo de neutropenia es mayor en los tres primeros meses de iniciada la terapia, por ello se recomienda realizar control hematológico periódico con su uso. Por sus efectos secundarios la Ticlopidina no es usada de rutina como antiagregante plaquetario.

### Estudios con Clopidogrel

En 1996 fue presentado el estudio CAPRIE (13), con 19.185 pacientes evaluó el AAS 325 mg día vs clopidogrel 75 mg día con seguimientos entre 1 y 3 años, con media de 1,91 años. La tasa de eventos por año fue 5,32% para el Clopidogrel y 5,83% para el AAS, con un RRR 8,7% en favor del clopidogrel, la diferencia estadística fue marginal. Este estudio permitió la comercialización del clopidogrel y se presentó mucha discusión acerca de él por la diferencia estadística tan marginal del Clopidogrel sobre el AAS, como se muestra en el gráfico presentado por subgrupo de enfermedad, el riesgo relativo favorecía al AAS en la población de IAM (Figura 1).

El clopidogrel reemplazó la ticlopidina, con ello se empezó a usar en forma frecuente en la prevención secundaria de la aterotrombosis. Debido al mecanismo de acción diferente al AAS se iniciaron estudios de combinación de antiplaquetarios (clopidogrel + ASA) en la prevención de la enfermedad aterotrombótica, el primero fue el estudio CURE (Clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent event) en 12.562 pacientes con angina inestable se comparó el clopidogrel con una dosis de carga de 300 mg y una dosis de sostenimiento de 75 mg más AAS a una dosis de 75 – 325 mg día, contra placebo más AAS a igual dosis, por un período de tratamiento promedio de 9 meses, el desenlace primario fue el IAM, ACV y muerte cardiovascular y el secundario fue el desenlace primario asociado a isquemia refractaria, con sangrado como medida de seguridad. Se obtuvo una RRR 20% en favor de la combinación clopidogrel más AAS, la curva de Kaplan – Meier comenzó a separarse desde horas de iniciado el tratamiento y continuó así durante todo el tiempo de éste, el sangrado menor fue de 5,1% y el mayor de 3,7% con riesgo para la vida en el 2,2% de los casos en el grupo clopidogrel más AAS, siendo significativo el incremento del sangrado en este grupo con respecto al grupo placebo más AAS (14). En la figura 2 se observa la prevención del ACV con terapia dual antiplaquetaria.

En el estudio CREDO (Clopidogrel for the reduction of events during observation) (15) se estudiaron 2.116 pacientes con angioplastia coronaria, se administró una dosis de carga de clopidogrel de 300



**FIGURA 1.**

PREVENCIÓN DE EVENTOS VASCULARES EN PACIENTES CON ACV/IAM/EVP: CLOPIDOGREL VS ASA. MODIFICADO DE CAPRIE STEERING COMMITTEE. LANCET 1996;348 (9038):1329-1339 (13).

mg entre 3 y 24 horas previas al procedimiento vs placebo, entre el día 1 al 28 posteriores al procedimiento se administraron 75 mg de clopidogrel, luego del día 29 y hasta el mes 12 los pacientes del grupo de carga de clopidogrel recibieron 75 mg y el grupo control recibió placebo, ambos grupos recibieron AAS durante todas las fases del estudio. El desenlace primario fue IAM, ACV y muerte cardiovascular al año, en el primer mes fue IAM, muerte o revascularización urgente. La reducción relativa del riesgo al año fue de 26,9%, con una reducción absoluta del riesgo del 3%, a los 28 días no hubo reducción del riesgo. El riesgo de sangrado incrementó con el tiempo en forma no significativa.

Los estudios CURE y CREDO fueron la base para el MATCH (Management of atherothrombosis with Clopidogrel in high-risk patients) (16) el cual fue el primer estudio para evaluar la combinación de clopidogrel y AAS en pacientes con enfermedad cerebrovascular, en 7.599 pacientes con ataque isquémico transitorio o ACV dentro de los 3 meses siguientes al evento y con alto riesgo de eventos recurrentes, se comparó clopidogrel 75

mg día vs clopidogrel 75 mg más AAS 75 mg día por un período de 18 meses, con desenlace primario consistente en IAM, ACV, muerte cardiovascular, rehospitalización por isquemia aguda (coronaria, cerebral, vascular periférica); la frecuencia de eventos fue de 15,7% en el grupo de clopidogrel y AAS y 16,7% en el de clopidogrel, reducción del riesgo relativo de 6.4% y reducción absoluta del riesgo del 1%, sin diferencia estadística. La frecuencia de sangrado severo fue de 2,6% para el grupo de terapia dual y de 1,3% para el de clopidogrel solo, indicando que la combinación de anti plaquetarios no es superior al clopidogrel solo para la prevención de eventos vasculares e incrementa el riesgo de sangrado.

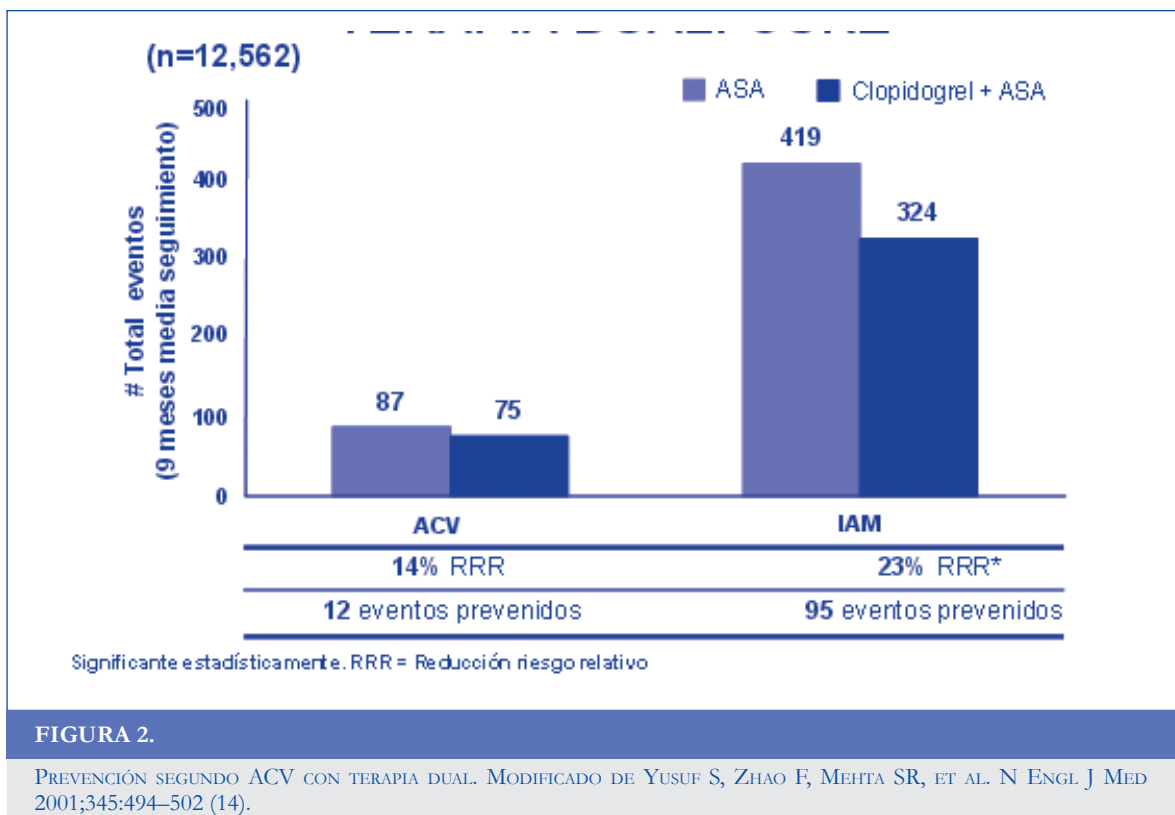
En el estudio CHARISMA (Clopidogrel for high atherothrombotic risk and ischemic stabilization, management and avoidance) (17) se estudiaron 15.603 pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular comparando el uso de clopidogrel 75 mg día más AAS 75 – 162 mg contra placebo más AAS 75 – 162 mg, durante un período de tratamiento de 28 meses en promedio. El objetivo principal del estudio fue la reducción del IAM, ACV o la muerte

cardiovascular obteniéndose una tasa de eventos de 6,8% en el grupo de terapia dual y 7,3% en el placebo, siendo no significativa la diferencia, la tasa de sangrado severo fue de 1,7% y 1,3% respectivamente. En este estudio la combinación clopidogrel más AAS no fue superior al AAS sola para disminuir el riesgo de ACV, IAM o muerte cardiovascular, incrementando el riesgo de sangrado.

Los estudios MATCH y CHARISMA permiten no recomendar el uso de clopidogrel más AAS en pacientes con ACV para prevención secundaria por el incremento en el riesgo de sangrado menor y mayor, sin diferencia con la mono terapia de antiplaquetario. Un subanálisis reciente retrospectivo del CHARISMA mostró que el riesgo de sangrado con la terapia antiplaquetaria dual incrementa con la administración de una dosis mayor de AAS, las dosis menores a 100 mg de AAS en combinación con el clopidogrel 75 mg tienen un menor riesgo de sangrado que dosis mayores a 100 mg de AAS más clopidogrel 75 mg día (18).

Sólo un estudio de combinación de clopidogrel más AAS ha mostrado mayor efectividad de dicha terapia sobre la terapia con único antiplaquetario. En el CARESS (Clopidogrel and Aspirine for reduction of emboli in symptomatic carotid stenosis) (19) se evaluaron en 107 pacientes las señales embolizantes por doppler en pacientes con estenosis carotídea > 50% sintomática en los días 2 y 7 comparando dos grupos de tratamiento, clopidogrel 75 mg más AAS 75 – 162 mg vs AAS 75 – 162 mg encontrando una RRR de 39,8% a favor de la terapia con 2 agentes, tomando como desenlace uno diferente a los evaluados en los otros estudios anteriormente enunciados.

El estudio ACTIVE-A (Atrial fibrillation Clopidogrel trial with Ibesartan for prevention of vascular events) (20), con 7.554 pacientes con fibrilación auricular no candidatos a uso de anticoagulantes, comparó clopidogrel 75 mg más AAS 75 – 100 mg día vs placebo más AAS 75 – 100 mg día con 3,6 años de seguimiento mostró un 11% de reducción de





---

eventos vasculares en el grupo clopidogrel más AAS y un riesgo de sangrado gastrointestinal del 57%.

El clopidogrel 75 mg día como mono terapia fue comparado contra la combinación AAS 25 mg más dipiridamol de liberación prolongada 200 mg dos veces al día en el estudio PROfESS (Prevention regimen for effectively avoiding second strokes) (21) en 20.332 pacientes con ACV isquémico reciente no cardioembólico, como desenlace primario se consideró la de reducción de ACV y como secundario la reducción de ACV no fatal, IAM no fatal y muerte cardiovascular con 2,5 años de seguimiento. Se presentaron 916 ACV recurrentes en el grupo de dipiridamol-LP más AAS y 898 en el grupo Clopidogrel, en ambos grupos se presentaron 1.333 eventos vasculares la tasa de sangrado fue mayor en el grupo Dipiridamol-LP más AAS, con éste estudio se demostró la no inferioridad de la terapia dual de aspirina y dipiridamol de liberación prolongada frenteal clopidogrel.

Los estudios de clopidogrel en evento agudo son el TOSS-2 y el FASTER (finalizados), con el CLAIR (en curso). El estudio TOSS-2 (Trial of Cilostazol in symptomatic intracranial artery stenosis II) (22) en 456 pacientes con ACV agudo y estenosis intracraniana de M1 se comparó cilostazol 100 mg b.i.d. más AAS 75 – 125 mg día vs clopidogrel 75 mg más AAS 15 – 125 mg día, se evaluó la progresión de la estenosis intracraniana sin encontrar una diferencia entre los dos grupos de tratamiento y una tasa de sangrado mayor en el grupoclopidogrel más AAS. El estudio FASTER (Fastassessment of stroke and transientischemicattacktopreventearlyrecurrence) (23) evaluó el uso de la combinación de anti plaquetarios más estatina en la prevención de ACV luego de un AIT o ACV menor (NIHSS menor igual a 3) en pacientes mayores de 40 años que no fueran candidatos a terapia trombolítica ni anticoagulación, iniciando el tratamiento en las 24 horas siguientes, el desenlace primario fue cualquier tipo de ACV y el secundario cualquier ACV, IAM o muerte cardiovascular; se reclutaron 392 pacientes, planeaba tener 500 pacientes de EE.UU. y Canadá pero tuvo que ser suspendido por la falla en el reclutamiento de sujetos. Su diseño fue de 2 X 2 en el que todos los pacientes recibieron AAS, un grupo con dosis de carga declopidogrel de 300 mg continuando con 75 mg día más placebo de simvastatina, otro grupo recibió

dosis de carga de clopidogrel de 300 mg continuando con 75 mg día más 40 mg de simvastatina día, otro grupo recibió placebo tanto de clopidogrel como de simvastatina y un cuarto grupo de pacientes recibió placebo declopidogrel y 40 mg día de simvastatina, en total 198 pacientes recibieron clopidogrel y 194 placebo de este, 199 recibieron simvastatina y 193 placebo de esta, el seguimiento fue de 90 días. La incidencia de ACV fue de 7.1% en el grupo clopidogrel vs 10,8% en el grupo placebo con una reducción absoluta del riesgo de 3.8%. Para el grupo de simvastatina fue 10,6% vs 7,3% en el placebo con un incremento del riesgo de 3,3%, la interacción entre clopidogrel y simvastatina no fue significativa.

El estudio CLAIR (Clopidogrel plus ASA in infarct reduction) (24) evaluará en pacientes con AIT/ACV con estenosis arterial y señales microembolizantes si la combinación de clopidogrel más AAS es superior al AAS sola en la reducción de señales microembolizantes en el día 2 posterior al inicio del tratamiento y el número de infartos en las imágenes por difusión en el día 7, se realizará en 18 centros de países asiáticos, en pacientes con AIT/ACV en los 7 días previos, todos los pacientes recibirán AAS 75 -160 mg día entre los días 1 al 7, un grupo recibirá clopidogrel con una dosis de carga de 300 mg y luego 75 mg día otro grupo recibirá placebo.

En prevención secundaria se encuentran en curso los estudios ARCH y SPS3. El estudio ARCH (Aortic arch related cerebral hazard) (25) tiene como objetivo comparar la eficacia y tolerancia de la terapia anti plaquetaria dual vs anticoagulación oral en pacientes AIT/ACV o embolismo periférico previos con ateromas del arco aórtico. Un grupo recibirá clopidogrel 75 mg más AAS 75 mg día y otro warfarina manteniendo un TP-INR 2,0 – 3,0, 3 años de seguimiento, en pacientes mayores de 45 años y con expectativa de vida > 3 años, la última actualización de este estudio en la página <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00235248?term=arch&rank=5>, fue el 15 de marzo 2007, y se suponía terminaría en octubre de 2008.

El estudio SPS3 (Secondary prevention of small subcortical strokes) (26) compara la eficacia del clopidogrel más AAS vs AAS en la prevención de ACV, deterioro cognitivo y alteraciones en la sustancia blanca en pacientes con ACV lacunar, el manejo de la hipertensión arterial en forma usual vs intensiva

---

con presión arterial sistólica usual 130 – 139 mmHg e intensiva < 130 mmHg. El desenlace primario es la reducción de todos los tipos de ACV, el secundario es la diferencia en la tasa de deterioro cognitivo. su diseño es 2 X 2 y un tiempo de seguimiento entre 2,5 y 4,5 años, se espera concluir en junio de 2011. Dos grupos reciben clopidogrel 75 mg más AAS 325 mg día, uno con control usual de presión arterial y otro con control intensivo de esta; otros dos grupos reciben placebo más AAS 325 mg día, uno con control usual de presión arterial y otro con control intensivo de ésta. Excluye pacientes con embolia, ACV cortical, estenosis de carótida > 50%, tasa de filtración glomerular < 40, historia de hemorragia intracranéica, contraindicaciones para realizar imágenes por resonancia magnética.

## CONCLUSIONES

Las tienopiridinas han sido útiles en la prevención secundaria de eventos aterotrombóticos, permitiendo una opción terapéutica en aquellos pacientes con alergia o con fracaso al AAS. La combinación de tienopiridinas y AAS al tener mecanismos de acción diferentes ha permitido una mejor anti agregación plaquetaria. El rol del clopidogrel en la enfermedad coronaria que pareciera discutido a partir del estudio CAPRIE por la variación en el subgrupo de pacientes, con los diferentes estudios realizados posteriormente CURE, CREDO, CLASISICS (27), PCI-CURE (28), CLARITY (29), COMMIT/CCS2 (30) ha quedado en el armamento terapéutico, donde su uso con AAS tiene una evidencia Clase I, Grado A, en neurología la combinación de clopidogrel más AAS por el contrario no es recomendable en el momento para pacientes con AIT / ACV en la prevención secundaria de la enfermedad aterotrombótica donde no ha mostrado superioridad a la monoterapia con AAS y además el incremento del riesgo de hemorragia, que también comparte en la enfermedad coronaria, este riesgo de hemorragia se incrementa con el tiempo, especialmente luego de 12 meses de tratamiento, por lo que actualmente se discute en cardiología por cuanto tiempo se mantendría el paciente en terapia de dual. Este riesgo de sangrado también es mayor en pacientes con antecedente de ACV, en el estudio TRITON-TIMI 38 (31) con prasugrel el antecedente de ACV incrementó el riesgo de sangrado, igualmente el tipo de ACV influye,

los infartos lacunares, los eventos cardioembólicos tienden a sangrar más.

Como se mencionó el riesgo de sangrado se incrementa con el tiempo, a partir de los estudios CARESS, FASTER y del subanálisis del MATCH donde el 50% de los eventos fueron de pequeño vaso y 50% de los pacientes fueron diabéticos se pudiera especular de ésta forma en lo posible terapia dual por un período menor a 12 meses, teniendo en cuenta la enfermedad microvascular. Los estudios ARCH, SPS3 y CLAIR nos darán respuesta a esta especulación.

Mención importante es el concepto de resistencia al clopidogrel reportada en 25% de los pacientes.

## REFERENCIAS

1. Jennings LK. Mechanisms of platelet activation: need for new strategies to protect against platelet-mediated thrombosis. *Thromb Haemost* 2009; 102(2): 248-57.
2. Michelson AD. P2Y12 Antagonism: promises and challenges. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: s33 – s 38.
3. Angiolillo DJ. ADP receptor antagonism: what is in the pipeline ?. *Am J Cardiovasc Drugs* 2007; 7 (6) 423-432.
4. Fefer P, Hod H, Hammerman H, Segev A, Beinot R, Bayko V, Behar S, Matetsky S. Usefulness of Pretreatment with High Dose Clopidogrel in Patients undergoing Primary Angioplasty for ST-Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 2009; 104 (4): 514 – 518.
5. Lau WC, Gurbel PA. The drug-drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 2009; 180(7): 699 - 700.
6. Kirshner HS. Therapeutic Interventions for Prevention of Recurrent Ischemic Stroke. *Am J Manag Care* 2008; 14: s212 – s 226.
7. Hartmann A, Rundek T, Mast H, Paik MC, Boden-Albala B, Mohr JP, Sacco RL. Mortality and causes of death after first ischemic stroke: The Northern Manhattan Stroke Study. *Neurology* 2001; 57: 2000 - 2005.
8. Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst J, Forbes S, Burvill PW, Anderson CS, Stewart-Wynne EG. Five-Year Survival After First- Ever Stroke and Related Prognostic Factors in the Perth Community Stroke Study. *Stroke* 2000;31:2080-2086.
9. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PWF, D'Agostino R, et al for the REACH Registry Investigators. One-Year Cardiovascular Event Rates in Outpatients With Atherothrombosis. *JAMA* 2007; 297: 1197 – 206.

10. Ellis KJ, Stooffer GA, McLeod HC, Lee CR. Clopidogrel Pharmacogenomics and Risk of Inadequate Platelet Inhibition US FDA Recommendation. *Pharmacogenomic* 2009; 10(11): 1759-97.
11. Gent M, Easton JD, Hachinski VC, Panak E, Sicurella J, Blackely JA, Ellis DJ, Harbison JW, Roberts RS, Turpie AGG. The CATS Group. *Lancet* 1989; 333(8649) 1215 – 1220.
12. Hass WK, Easton JD, Adams HP Jr, Pryse-Phillips W, Molony BA, Anderson S, Kamm B, for the Ticlopidine Asprine Stroke Study Group. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. *N Engl J Med* 1989; 321: 501-507.
13. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348 (9038):1329-1339.
14. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. 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.
15. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT for the CREDO Investigators. Early and Sustained Dual Oral Antiplatelet Therapy Following Percutaneous Coronary Intervention. A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2002;288:2411-2420.
16. 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 control trial. *Lancet* 2004; 364(9431): 331-7.
17. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, et al; CHARISMA Investigators. *N Engl J Med* 2006; 354(16): 1706-17.
18. Steinhubl SR, Bhatt DL, Brennan DL, Montalescot G, Hankey GJ, Eikelboom JW, Berger PB, Topol E, on behalf of the CHARISMA Investigators. Aspirin to Prevent Cardiovascular Disease: The Association of Aspirin Dose and Clopidogrel With Thrombosis and Bleeding. *Ann Intern Med* 2009; 150: 379-386.
19. Markus HS, Droste D, Kaps M, Larrue V, Lees K, Siebler, Ringelstein EB. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using Doppler embolic signal detection; the multicentre CARESS study. *Circulation* 2005; 111: 2233–2340.
20. ATIVE Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360(20): 2066-78.
21. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, Palesh WA et al; PRoFESS Study Group. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008; 359 (12): 1238-51.
22. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00130039?term=Inje+University+College+of+Medicine&rank=4>
23. Kennedy J, Hill MD, Ryckborst KJ, Eliaszim M, Demchuk AM, Bucham AM; FASTER Investigators. Fast assessment of stroke and transient ischemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomised control pilot study. *Lancet Neurol* 2007; 6(11): 961-9.
24. Wong KSL. Is the Measurement of Cerebral Microembolic Signals a Good Surrogate Marker for Evaluating the Efficacy of Antiplatelet Agents in the Prevention of Stroke?. *Eur Neurol* 2005;53:132-139.
25. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00235248?term=arch&rank=5>
26. [www.sps3.org](http://www.sps3.org)
27. Tanuchi M, Kurz HI, Lasala JM. Randomized Comparison of Ticlopidine and Clopidogrel After Intracoronary Stent Implantation in a Broad Patient Population. *Circulation* 2001; 104: 539-543.
28. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Effects of Pre-treatment with Clopidogrel and Aspirin followed by Long-term Therapy in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: The PCI-CURE Study. *Lancet* 2001;358:527–533.
29. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al for the CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005;352:1179-89
30. [www.commit-ccs2.org/](http://www.commit-ccs2.org/)
31. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, Antman EM; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373(9665):723-731.