



**UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS**

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

**ESCUELA DE POST - GRADO**

**Influencia del clopidogrel vs. aspirina en pacientes con  
ictus isquémico no cardioembólico no grave en el  
Hospital Daniel A. Carrión, 2011-2012**

**Trabajo de Investigación**

Para optar el Título de Especialista en Neurología

**AUTOR**

**Joel Mario Sequeiros Chirinos**

LIMA – PERÚ  
2012

## **DEDICATORIA**

Este trabajo va dedicado a la persona que cambio mi vida....mi niña bonita  
ahora mi esposa bonita....Viviana.

## **AGRADECIMIENTO**

Agradezco a mi familia por haberme formado como persona y darme todo su apoyo incondicional, también a todas las personas de las que aprendí en estos 11 años de formación médica tanto en el pregrado: Universidad Nacional San Antonio Abad del Cusco como en el postgrado: Universidad Nacional Mayor de San Marcos y al Servicio de Neurología del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión del Callao donde me formé como Neurólogo durante la residencia.

## INDICE

<b>DEDICATORIA</b>	<b>2</b>
<b>AGRADECIMIENTO</b>	<b>3</b>
<b>INDICE</b>	<b>4</b>
<b>RESUMEN</b>	<b>5</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>6</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>7</b>
<b>2. PLANEAMIENTO DE ESTUDIO</b>	<b>8</b>
<b>2.1 Planteamiento del problema</b>	<b>8</b>
<b>2.2 Antecedentes del problema</b>	<b>10</b>
<b>2.3 Marco teórico</b>	<b>22</b>
<b>2.4 Hipótesis</b>	<b>40</b>
<b>2.5 Objetivos</b>	<b>40</b>
<b>2.5.1 General</b>	<b>40</b>
<b>2.5.2 Específicos</b>	<b>40</b>
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>41</b>
<b>3.1 Tipo de estudio</b>	<b>41</b>
<b>3.2 Diseño de investigación</b>	<b>41</b>
<b>3.3 Universo y población a estudiar</b>	<b>41</b>
<b>3.4 Muestra de estudio o tamaño muestral</b>	<b>41</b>
<b>3.5 Criterio de inclusión</b>	<b>41</b>
<b>3.6 Criterios de exclusión</b>	<b>42</b>
<b>3.7 Descripción de variables</b>	<b>43</b>
<b>3.8 Operacionalización de variables</b>	<b>43</b>
<b>3.9 Tareas específicas para el logro de resultados.</b>	<b>52</b>
<b>3.10 Procesamiento de datos</b>	<b>57</b>
<b>4. RESULTADOS</b>	<b>58</b>
<b>5. DISCUSION DE RESULTADOS HALLADOS</b>	<b>70</b>
<b>6. CONCLUSIONES</b>	<b>74</b>
<b>7. RECOMENDACIONES</b>	<b>75</b>
<b>8. BIBLIOGRAFIA</b>	<b>76</b>
<b>9. GLOSARIO</b>	<b>80</b>
<b>10. ANEXOS</b>	<b>82</b>

## RESUMEN

**OBJETIVOS:** Nuestro objetivo principal fue determinar la influencia de clopidogrel comparado con aspirina sobre la recurrencia a los 90 días en pacientes con ictus isquémico no cardioembólico no grave desde la fase aguda. Se comparó también el resultado funcional (escala modificada de Rankin a los 90 días), la proporción de otros eventos vasculares y los eventos adversos ocurridos durante la hospitalización.

**MATERIAL Y METODOS:** Realizamos un estudio observacional de cohortes retrospectivo de pacientes hospitalizados por ictus isquémico no cardioembólico no grave (NIH SS < 22 puntos) de Marzo 2011 a Febrero 2012 en el Servicio de Neurología del Hospital Daniel A. Carrión Callao Perú, los cuales recibieron Clopidogrel (75 mg/día) o Aspirina (dosis de ataque 325 mg por 7 días, seguido de 100 mg/día) desde las 72 horas del evento. En base a los criterios de inclusión y exclusión y un muestreo aleatorio simple en el grupo Aspirina se revisaron 113 historias clínicas (Clopidogrel: 55 y Aspirina: 58), el período de observación fue de 90 días. Utilizamos la prueba de Chi cuadrado y T de Student para las variables cualitativas y cuantitativas respectivamente.

**RESULTADOS:** No hubo diferencias significativas en las características basales entre los dos grupos, 3 (5.5%) pacientes presentaron un nuevo ictus isquémico (recurrencia) en el grupo Clopidogrel (n=55) comparado con 5 (8.6%) en el grupo que recibió Aspirina (n=58) (Reducción del riesgo relativo 36% [IC 95%: -1,52 a 0,84], p=0.51). Los objetivos secundarios fueron similares en ambos grupos: Resultado funcional (Rankin: 2.22 vs 2.50 p=0.55), Mortalidad Cardiovascular [0 vs 2 (3.4%) p=0.16], Mortalidad de causa no cardiovascular [2 (3.6%) vs 1 (1.7%) p=0.52], Mortalidad global [2 (3.6%) vs 3 (5.2%) p=0.69], AIT [2 (3.6%) vs 3 (5.2%) p=0.69], SICA [0 vs 1 (1.7%) p=0.32], Hemorragia intracerebral [0 vs 1 (1.7%) p=0.32], Hemorragia extracerebral [4 (7.3%) vs 4 (6.9%) p=0.93], Trombocitopenia [0 vs 3 (5.2%) p=0.13], Linfopenia [2 (3.6%) vs 5 (8.6%) P=0.24] y Anemia [2 (3.6%) vs 1 (1.7%) p=0.48].

**CONCLUSIONES:** A los 90 días de un ictus isquémico no cardioembólico no grave, desde la fase aguda el uso de clopidogrel comparado con aspirina mostró una tendencia no significativa a una menor recurrencia en favor de clopidogrel en el Hospital Daniel A. Carrión de Marzo 2011 a Febrero 2012.

### PALABRAS CLAVE

Clopidogrel, Aspirina, ictus isquémico, Fase Aguda, Recurrencia

## ABSTRACT

**OUTCOMES:** We aimed to assess the influence of clopidogrel versus Aspirin on the recurrence at 90 days of non cardioembolic ischemic stroke, since acute phase. It also compared the functional outcome (modified Rankin Scale (mRS) at 90 days), other vascular and adverse events occurring during the hospitalization.

**MATERIALS AND METHODS:** We conducted an observational retrospective cohort trial of patients with diagnosis of non cardioembolic ischemic stroke with NIH Stroke scale < 22 points, from March 2011 to February 2012 in the Neurology Service of Daniel A. Carrion Hospital at Callao Peru. They received clopidogrel (75 mg/d) or Aspirin (325 mg/d for a week and follow by 100 mg/d) since de first 72 hours. According to inclusion and exclusion criteria and random sampling in the aspirin group were evaluated 113 medical records (Clopidogrel: 55 and Aspirin: 58) the observation period was 90 days. We used Chi square a T student for the qualitative and quantitative variables respectively.

**RESULTS:** There were not significant differences in baseline characteristic between the two groups. Three (5.5%) patients had a new ischemic stroke (recurrence) in the Clopidogrel group compared with 5 (8.6%) in the Aspirin group (Relative Risk Reduction 36% [IC 95%: -1,52 to 0,84], p=0.51). The secondary outcomes were similar in both groups: Functional outcome (mRS: 2.22 vs. 2.50 p=0.55), Cardiovascular mortality [0 vs. 2 (3.4%) p=0.16], non-cardiovascular mortality [2 (3.6%) vs. 1 (1.7%) p=0.52], Overall mortality [2 (3.6%) vs. 3 (5.2%) p=0.69], TIA [2 (3.6%) vs. 3 (5.2%) p=0.69], AICS [0 vs. 1 (1.7%) p=0.32], Intracerebral hemorrhage [0 vs. 1 (1.7%) p=0.32], Extracerebral hemorrhage [4 (7.3%) vs. 4 (6.9%) p=0.93], Thrombocytopenia [0 vs. 3 (5.2%) p=0.13], Lymphopenia [2 (3.6%) vs. 5 (8.6%) P=0.24] and Anemia [2 (3.6%) vs. 1 (1.7%) p=0.48].

**CONCLUSIONS:** At 90 days of a non-severe non cardioembolic acute ischemic stroke, since the acute phase the use of clopidogrel compared with aspirin showed a non-significant trend toward a lower recurrence in favor of Clopidogrel at Daniel A. Carrion Hospital from March 2011 to February 2012.

### KEY WORDS

Clopidogrel, Aspirin, Acute Ischemic Stroke, Acute phase, Recurrence

## **1. INTRODUCCIÓN**

La enfermedad cerebrovascular es la segunda causa de morbimortalidad a nivel mundial, en su presentación isquémica aguda (ICTUS) la terapia de elección es la trombolisis, pero esta se usa muy infrecuentemente debido a factores como la disponibilidad y límite de tiempo para usarla (4.5 horas), por lo que la antiagregación forma parte fundamental del tratamiento, en Perú disponemos de aspirina y clopidogrel que se usan a largo plazo posterior al evento como prevención secundaria, no existen estudios que comparen ambos medicamentos desde la fase aguda por lo que es necesario evaluarlos en un grupo homogéneo de pacientes con el diagnóstico de evento cerebrovascular isquémico no cardioembólico no grave que recibieron la primera dosis del antiagregante dentro de las primeras 72 horas del evento.

## 2. PLANEAMIENTO DE ESTUDIO

### 2.1 Planteamiento del problema:

#### 2.1.1 Descripción del Problema:

La enfermedad cerebrovascular isquémica es una causa frecuente de morbimortalidad en la población mundial.[1]La tasa de casos fatales a los 30 días del evento va del 10 al 20%[1]pero esta varía de acuerdo a la gravedad (del 2.5 al 78%) [2]Aproximadamente un cuarto de los infartos que ocurren en son eventos recurrentes.[3]

La terapia antiagregante durante la fase aguda está recomendada por las guías de práctica clínica, incluida la del hospital Nacional Daniel Alcides Carrión[4], para pacientes con un ictus isquémico no cardioembólico o Accidentes Isquémico transitorio (AIT), con el fin disminuir la recurrencia y otros eventos cardiovasculares.[3, 5-8]. Cuatro drogas han sido aprobadas por la FDA: Aspirina, Clopidogrel, [9]combinación de aspirina/dipiridamol y ticlopidina (estas dos últimas no disponible en Perú).[3]La mayoría de los datos son derivados de la aspirina,[10] a dosis de 100 mg a 325mg, diariamente vía oral (o por sonda nasogástrica) dentro de las primeras 48 horas de un ictus isquémico reduce el riesgo de recurrencia sin un mayor riesgo de hemorragia y mejorando el resultado funcional a largo plazo,[11-13]. Otros estudios intentaron demostrar si otros antiagregantes tienen un mayor beneficio y seguridad. Los resultados del estudio ESPRIT, combinado con otros 3 ensayos, sugieren que la combinación de aspirina/dipiridamol al menos es tan efectiva que aspirina sola, pero menos tolerado por los pacientes.[3, 14]En pacientes con manifestaciones coronarias por aterosclerosis los estudios (CURE, CREDO) [9, 15-17] mostraron un beneficio sustancial del clopidogrel mas aspirina como terapia dual, con un aceptable riesgo de sangrado, lo que proporciona racionalidad para el uso de esta misma terapia en ictus isquémico, pero los estudios MATCH[18] y CHARISMA[19] demostraron que el riesgo de sangrado es mayor que la reducción de la recurrencia, por lo que su uso no está recomendado como terapia dual por las guías clínicas, [3, 6-8]



El clopidogrel inhibe la formación de trombos en las estructuras vasculares dañadas[20], por motivos éticos no ha sido comparado con placebo en ningún estudio[3], pero mostro beneficio en prevención secundaria en ensayos multicentricos, comparándolo con aspirina sola (CAPRIE) [21] y con la combinación de aspirina/dipiridamol(PROFeSS)[22], en ambos estudios los resultados principales fueron similares en los grupos.

El tiempo es crucial en el manejo de ictus, teniendo un estrecho margen de tiempo (4.5 horas) para el uso de la trombolisis, sin embargo solo el 10%[23, 24] los pacientes acuden al hospital dentro de ese plazo y otros por no existir la disponibilidad no pueden recibir esta terapia. Los pacientes tienen un curso clínico inestable luego de un ictus y tienen un alto riesgo de un nuevo evento especialmente dentro de las 48 horas de iniciado los síntomas. [25]. Los estudios de prevención secundaria no han hecho énfasis del inicio del tratamiento en la fase aguda, en el estudio MATCH[14, 18] los pacientes fueron enrolados dentro de 90 días, ESPRIT dentro de 6 meses[18] o fueron activamente excluidos de la aleatorización (SPARCL: pacientes no elegibles dentro de 1 mes ) y CAPRIE (no dentro de 1 semana)[21]. En un intento de hacer esta distinción un análisis de un subgrupo del estudio PROFeSS[26] mostro que el tratamiento con Clopidogrel en ictus isquémico agudo (72 horas) no difiere en términos de resultado funcional, mortalidad, sangrado y eventos adversos serios comparado con aspirina/dipiridamol. Considerando el factor tiempo importante, se realizó el estudio FASTER, inmediatamente después de un TIA o un ictus leve, donde el riesgo de un nuevo evento puede ser disminuido usando clopidogrel en adición a aspirina y los riesgos hemorragia no parecen disminuir su potencial beneficio,[25] En un estudio observacional se verifico el beneficio y seguridad de utilizar tanto clopidogrel como aspirina a partir del primer día. [27]

Debido a todos estos datos es importante determinar si el uso de clopidogrel desde la fase aguda (dentro de las 72 horas) como monoterapia presenta beneficio (recurrencia) a los 90 días comparado con la aspirina, siendo especialmente importante si la población de estudio está recibiendo el beneficio probado de otras terapias como las estatinas a dosis adecuadas y

si es un grupo homogéneo de pacientes con un ictus isquémico no cardioembólico, de vaso pequeño o grande, con un déficit neurológico similar.

### 2.1.2 Formulación del Problema:

¿En qué medida la recurrencia a los 90 días fue influenciada por la terapia antiagregante desde la fase aguda en pacientes con ictus isquémico no cardioembólico no grave en el Hospital Daniel Alcides Carrión Marzo 2011-Febrero 2012?

### 2.1.3 Antecedentes del Problema:

#### CAPRIE 1996[21]

<b>METODOS</b>	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, internacional
<b>PARTICIPANTES</b>	19 185 personas con enfermedad vascular aterotrombótica manifestada como ictus isquémico reciente, IMA reciente o enfermedad vascular periférica sintomática
<b>INTERVENCION</b>	Clopidogrel (75mg diariamente) y Aspirina (325mg)
<b>CRITERIOS DE INCLUSION</b>	Subgrupo ictus: Déficit neurológico focal de origen aterotrombótico Inicio: > 1 semana < 6 meses Déficit neurológico que persiste 1 semana TC o RMN para descartar hemorragia
<b>CRITERIOS DE EXCLUSION</b>	< 21 años, demencia severa, endarterectomía, comorbilidad seria, HTA incontrolada, programación quirúrgica, contraindicaciones a las drogas, mujeres en edad fértil, lactancia, participantes en otros estudios, recibieron clopidogrel en otro estudio
<b>OBJETIVOS (Outcomes)</b>	En conjunto: ictus isquémico, IMA o muerte de causa vascular
<b>RESULTADOS</b>	Hubo 1960 primeros eventos, clopidogrel tiene 5.32% de riesgo anual de ictus isquémico, IMA o enfermedad arterial periférica comparada con 5.83% el grupo con aspirina. Esto refleja una reducción significativa del RR de 8.7 % (p=0.043) a favor de clopidogrel (95% CI 0.3–16.5). De acuerdo al tratamiento dado hay una reducción de RR de 9.4%. No hay diferencia mayor en términos de seguridad. Los efectos adversos reportados en el grupo de clopidogrel y aspirina juzgados como severos incluyeron rash (0.26% vs 0.10%), diarrea (0.23% vs 0.11%), disconfort epigástrico (0.97% vs 1.22%), hemorragia intracerebral (0.33% vs 0.47%), y hemorragia gastrointestinal (0.52% vs 0.72%), respectivamente. Hubo diez (0.10%) pacientes en el grupo de clopidogrel con

	una reducción significativa en los neutrófilos ( $<1 \cdot 2 \times 10^9/L$ ) y 16 (0·17%) en el grupo con aspirina.
<b>CONCLUSION</b>	La administración prolongada de clopidogrel a pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica es más efectiva que la aspirina en la reducción del riesgo combinado de ictus isquémico, IMA o muerte de origen vascular. El espectro de seguridad del clopidogrel es al menos tan bueno como uno de una dosis mediana de aspirina
<b>NOTAS</b>	Pacientes enrolados luego de 7 días del ictus Evaluación larga data Seguimiento 1 a 2 años Perdidas clopidogrel 22, aspirina 20 La mayoría de casos con reducción del riesgo, fueron aquellos con enfermedad vascular periférica sintomática.

### **MATCH 2004[18]**

<b>METODOS</b>	Estudio doble ciego, randomizado, controlado con placebo
<b>PARTICIPANTES</b>	7599 pacientes
<b>INTERVENCION</b>	Aspirina 75mg c/d mas Clopidogrel 75mg c/d (n=3797)vs Clopidogrel 75 mg c/d más placebo (n=3802)
<b>CRITERIOS DE INCLUSION</b>	TIA o ictus 90 días previos con evidencia de por lo menos un factor de riesgo adicional dentro de los 3 años previos (ictus isquémico previo, IMA, Angina estable o inestable, diabetes o enfermedad vascular periférica sintomática.
<b>CRITERIOS DE EXCLUSION</b>	No están publicados
<b>OBJETIVOS (Outcomes)</b>	<p><i>Primario:</i> ocurrencia de un evento: ictus isquémico, IMA, muerte de causa vascular (incluyendo muerte por hemorragia de cualquier origen) o rehospitalización por un evento isquémico agudo (incluyendo angina inestable, empeoramiento de enfermedad vascular periférica requiriendo intervención terapéutica o revascularización urgente o AIT.</p> <p><i>Secundarios:</i> combinaciones individuales y colectivas de cada uno de los objetivos primarios y cualquier muerte eictus.</p> <p><i>Objetivo de seguridad:</i> incidencia de hemorragia que ponga en riesgo la vida (definida como evento fatal hemorrágico, descenso en la hemoglobina de 5g/dL, hipotensión significativa con necesidad de inotrópicos (Shock hemorrágico), síntomas de hemorragia intracerebral o transfusión de 4 unidades de glóbulos rojos o equivalentes) y sangrado mayor (definida como sangrado intraocular significativo deshabilitante (con secuela persistente), sangrado intraocular generando pérdida significativa de la visión, o transfusión de 3 unidades de glóbulos rojos o equivalentes</p>

<b>RESULTADOS</b>	<p>596 (15.7%) pacientes tuvieron el objetivo primario en el grupo de aspirina más clopidogrel comparado con 636 (16.7%) en el grupo de clopidogrel solo (reducción de RR 6.4%, [95% CI -4.6 a 16.3]; reducción de riesgo absoluto 1% [-0.6 a 2.7]).</p> <p>Sangrado que compromete la vida fue más alto en el grupo que recibió clopidogrel mas aspirina vs clopidogrel solo (96 [2.6%] vs 49 [1.3%]; Incremento de riesgo absoluto 1.3% [95% CI 0.6 a 1.9]). Sangrado mayor también estuvo incrementado en el grupo que recibió aspirina más clopidogrel pero ninguna diferencia fue evidenciada en la mortalidad</p>
<b>CONCLUSION</b>	<p>La adición de aspirina a clopidogrel en pacientes con alto riesgo con ictus reciente o AIT está asociada a una diferencia no significativa en reducir eventos vasculares. Sin embargo el riesgo de sangrado que compromete la vida y sangrado mayor esta incrementado con la adición de aspirina y clopidogrel</p>
<b>NOTAS</b>	<p>Randomización: lista generada por computadora, vía telefónica Seguimiento por 18 meses</p>

### CARESS 2005[28]

<b>METODOS</b>	<p>Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, prospectivo</p>
<b>PARTICIPANTES</b>	<p>Pacientes con estenosis carotidea reciente de 50%, sometidos a Eco Doppler transcraneal y si se hallaron señales microembólicas fueron aleatorizados a uno de los grupos de estudio</p>
<b>INTERVENCION</b>	<p>Clopidogrel mas aspirina vs aspirina sola</p>
<b>CRITERIOS DE INCLUSION</b>	<p>Mayores de 18 años, 50% de estenosis carotidea y experimentaron TIA ipsilateral (incluyendo amaurosis fugaz) o ictus dentro de los 90 días. Estenosis carotidea fue establecida con Ultrasonido Doppler color de acuerdo a criterios publicados: velocidad flujo pico: 120 cm/s. Pacientes elegibles se sometieron a screening con Doppler transcraneal</p>
<b>CRITERIOS DE EXCLUSION</b>	<p>Clínica o TC compatible con transformación hemorrágica. Ictus reciente con hipodensidad focal en 33% del territorio de la arteria cerebral media en la TAC inicial o un puntaje de 22 en la escala de NIHSS. Endarterectomia carotidea dentro de 2 semanas. Ventana acústica que no permita doppler transcraneal Fibrilación auricular u otras causas mayores de embolización Trombolisis en las 2 semanas previas Anticoagulación en los 3 días previos</p> <p>Administración de antiagregantes diferentes a aspirina en</p>

	<p>las 3 semanas previas (3 días para dipiridamol)</p> <p>Historia trombocitopenia clínicamente significativa o persistente, o diátesis hemorrágica, o coagulopatía.</p> <p>Historia de neutropenia clínicamente significativa o persistente.</p> <p>Historia de alergia a los medicamentos derivados de thienopiridina y/o aspirina</p> <p>Inhabilidad de proveer información para el consentimiento informado</p> <p>Mujeres en edad fértil que no estén usando un método efectivo de contracepción o que estén lactando</p>
<b>OBJETIVOS (Outcomes)</b>	<p><i>Primaria:</i> proporción de pacientes con señales microembólicas positivas, detectadas en un centro de lectura, en el registro de 1 hora realizado el día 7.</p> <p><i>Secundarios:</i> Proporción de pacientes con señales microembólicas positivas al día 2. Tasa de embolización (número de señales por hora) en los días 2 y 7 y su porcentaje de cambio con el basal.</p> <p><i>De seguridad:</i> presencia de algún efecto adverso y eventos cerebrovasculares (AIT, ictus isquémico, hemorragia cerebral)</p> <p>Eventos sangrantes fueron divididos en tres categorías&gt; que ponen en riesgo la vida, mayores y menores.</p>
<b>RESULTADOS</b>	<p>Las señales microembólicas fueron detectadas en 110 de 230 pacientes, de ellos 107 fueron randomizados.</p> <p>Análisis por intención de tratar reveló una reducción significativa en el objetivo primario: 43% con terapia dual tuvieron señales microembólicas el día 7 comparada con 72.7% en el grupo con monoterapia (Reducción de riesgo relativo 39.8%; 95% CI, 13.8 a 58.0; <math>p=0.0046</math>).</p> <p><i>Objetivo secundarios:</i></p> <p>Frecuencia de señales por hora fue reducido (comparado con el basal) en 61.4% (95% CI, 31.6 a 78.2; <math>P\leq 0.0013</math>) en el grupo con terapia dual al día 7 y por 61.6% (95% CI, 34.9 a 77.4; <math>P\leq 0.0005</math>) en el día 2.</p> <p>Hubo 4 ictus recurrentes y 7 AITs en el grupo con monoterapia versus ningún ictus y 4 AIT isipilateral a la estenosis en el grupo de terapia dual y 2 AITs adicionales ocurrieron antes de que el tratamiento se inicie.</p> <p>La frecuencia de las señales fue mayor en los 17 pacientes con eventos recurrentes ipsilaterales comparados con los 90 que sin dichos eventos (promedio<math>\pm</math>SD: 24.4<math>\pm</math>27.7 versus 8.9<math>\pm</math>11.5 por hora; <math>P\leq 0.0003</math>).</p>
<b>CONCLUSION</b>	<p>En pacientes con estenosis carotídea reciente, la terapia combinada con clopidogrel más aspirina es más efectiva que la aspirina sola en reducir la embolización sintomática.</p> <p>La detección de señales microembólicas por doppler es un método fácil para evaluar la eficacia de la terapia</p>

	antiagregante en estudios multicentricos
<b>NOTAS</b>	No evaluó frecuencia de ictus, solo señales microembólicas

### CHARISMA 2006[19]

<b>METODOS</b>	Ensayo Clínico aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, multicéntrico
<b>PARTICIPANTES</b>	15,603 personas con enfermedad cardiovascular evidente o con múltiples factores de riesgo (ambas prevención 1ª y 2ª)
<b>INTERVENCION</b>	Clopidogrel 75 mg más Aspirina 75-160mg (n=7802) versus placebo más aspirina (n=7801)
<b>CRITERIOS DE INCLUSION</b>	Mayores de 45 años Factores Riesgo: Enfermedad coronaria, ictus, enfermedad arterial periférica sintomática
<b>CRITERIOS DE EXCLUSION</b>	Antiagregantes orales Uso de AINEs Indicación establecida para clopidogrel (SICA) por ética no podían aleatorizarlos.
<b>OBJETIVOS (Outcomes)</b>	<i>Objetivo Primario</i> de eficacia: primera ocurrencia de IMA, ictus o muerte de causa vascular (incluida hemorragia)  <i>Secundaria</i> : hospitalización por angina inestable, TIA, o procedimiento de revascularización (coronario, cerebral, periférico)  <i>Objetivo de seguridad</i> : sangrado severo: sangrado mortal, hemorragia intracerebral o hemorragia que requiere transfusión de sangre o remplazo de fluidos, inotrópicos o intervención quirúrgica.
<b>RESULTADOS</b>	<i>Objetivo primario</i> de eficacia 6.8% con clopidogrel mas aspirina y 7.3% con placebo más aspirina (RR, 0.93; 95% IC, 0.83 a 1.05; p = 0.22).  <i>Objetivos secundarios</i> de eficacia: Hospitalización por eventos isquémicos: 16.7% vs 17.9% (RR, 0.92; 95% IC, 0.86 a 0.995; p = 0.04). Tasa de sangrado severo: 1.7% vs 1.3% (RR, 1.25; 95% CI, 0.97 a 1.61%; p = 0.09). La tasa del objetivo primario para pacientes con múltiples factores de riesgo: fue 6.6 % con clopidogrel y 5.5% con placebo (RR, 1.2; 95%IC, 0.91 a 1.59; p = 0.20) y la tasa de muerte de causa vascular también fue alta con clopidogrel (3.9% vs. 2.2 %, p = 0.01). En el subgrupo con aterotrombosis evidente fue 6.9% con clopidogrel y 7.9 % con Placebo (RR, 0.88; 95% IC, 0.77 a 0.998; p = 0.046).
<b>CONCLUSIONES</b>	La combinación de clopidogrel mas aspirina no fue

	significativamente más efectiva que la aspirina sola en reducir la tasa de IMA, ictus o muerte de origen vascular en pacientes con enfermedad cardiovascular estable o múltiples factores de riesgo cardiovascular. Además, el riesgo de moderado a severo sangrado estuvo incrementado. Hay un beneficio potencial en pacientes sintomáticos (aquellos con enfermedad establecida), los datos de la tasa de mortalidad sugieren que la terapia dual no debe ser usada en pacientes sin historia de enfermedad vascular establecida
<b>NOTAS</b>	Los pacientes recibieron terapia estándar (estatinas o betabloqueantes) Seguimiento 1,3 y 6 meses

### EXPRESS 2007[27]

<b>METODOS</b>	Estudio riguroso observacional comparando un estudio prospectivo (abril 2002 a Setiembre 2004) versus (Octubre 2004 a Marzo 2007) estudiando el efecto en los procesos de cuidado y resultados de un manejo más urgente y un tratamiento clínico inmediato en vez del inicio subsecuente en la atención primaria.
<b>PARTICIPANTES</b>	1278 individuos con TIA o ictus menor. (634 fase 1 y 644 en fase 2)
<b>INTERVENCION</b>	Aspirina en pacientes que no estuvieron tomando antes dicho medicamento (75 mg c/d) o Clopidogrel (300 mg STAT y luego 75 mg c/d) si la aspirina estuvo contraindicada; simvastatina 40 mg c/d, reducción de la Presión arterial sistólica por debajo de 130 mmHg, mediante incremento en la medicación o perindopril 4 mg c/d con o sin indapamida (1,25 mg c/d. En pacientes que se presentaron dentro de las 48 horas del evento o aquellos dentro de los primeros 7 días pero particularmente con un alto riesgo se indicó Clopidogrel 75 mg c/d, para ser suspendido luego de 30 días asociado a aspirina (recomendación a los médicos tratantes)
<b>CRITERIOS DE INCLUSION</b>	No publicados
<b>CRITERIOS DE EXCLUSION</b>	No publicados
<b>OBJETIVOS (Outcomes)</b>	Primario: riesgo de ictus dentro de los 90 días de la primera atención.
<b>RESULTADOS</b>	La demora media en el manejo bajo de 3 días (IQR 2-5) en la fase I a 1 día (IQR 0-3) en la fase II. ( $p < 0.0001$ ) y una demora media en la prescripción bajo de 20 días (8-53) a 1 día (0-3) ( $p < 0.0001$ ). El riesgo de ictus recurrente en los pacientes referidos al estudio clínico fue de 10.3% (32/310) en la fase I y de 2.1 % (6/281) en la fase II (hazard ratio 0.20, 95% CI 0.08–0.49; $p = 0.0001$ ). No hubo cambio significativo en el riesgo en diferentes lugares. La reducción en el riesgo fue independiente de la edad y el sexo. El tratamiento temprano no incremento el

	riesgo de hemorragia intracerebral u otro sangrado.
<b>CONCLUSIONES</b>	El inicio temprano de los tratamientos existentes después de un AIT o un ictus isquémico menor fue asociado con un 80% de reducción de riesgo de presentar un ictus recurrente. Se requiere más estudios para determinar el resultado a largo plazo, pero estos resultados tienen implicaciones inmediatas para proveer servicios y educación acerca de AIT elctus isquémico menor.
<b>NOTAS</b>	Contacto vía telefónica Estudio no controlado, fue un estudio observacional, que utilizo clopidogrel en un grupo seleccionado (factores de riesgo y alergia a aspirina)

### **FASTER 2007[25]**

<b>METODOS</b>	Ensayo clínico aleatorizado
<b>PARTICIPANTES</b>	392 pacientes con 24 horas o menos de síntomas de AIT o ictus menor (NIHSS <3puntos)
<b>INTERVENCION</b>	Diseño factorial 2 x 2: Clopidogrel 300mg el primer día y luego 75mg diariamente (198 pacientes) o placebo (194 pacientes) y simvastatina 40 mg diariamente (199 pacientes) o placebo (193 pacientes) Todos los pacientes estuvieron con aspirina 81 mg durante el estudio
<b>CRITERIOS DE INCLUSION</b>	Edad >40 anos Debilidad o disfunción del lenguaje por más de 5 minutos Firma de consentimiento informado
<b>CRITERIOS DE EXCLUSION</b>	Síntomas sensitivos puros, vértigo o mareo, ataxia o disturbios visuales sin trastorno del lenguaje o debilidad. Indicación de alteplase u otro intervención aguda Terapia con estatinas o antiagregación (pero no aspirina), Anticoagulación o uso prolongado de AINEs (pero no inhibidores COX2) Indicación de inicio de estatinas Causa del déficit diferente a isquemia Probable émbolos cardiacos SICA concomitante Score de Rankin previo > 3 HTA no controlada o maligna Embarazo o lactancia Contraindicación clara a algún fármaco del estudio Expectativa de vida limitada Factor geográfico u otro que limite el estudio Participación en otro ensayo



<p><b>OBJETIVOS (Outcomes)</b></p>	<p><i>Primario de eficacia:</i> cualquier ictus (isquémico o hemorrágico) dentro de los 90 días luego de la randomización. La severidad del ictus fue medida con NIHSS, Escala modificada de Rankin, Índice de Barthel a los 90 días.</p> <p><i>Secundario:</i> combinación de cualquier ictus, IMA o muerte de causa vascular.</p> <p><i>Terciario:</i> combinación de cualquier ictus, AIT, SICA o muerte de cualquier causa. (usaron las definiciones de OMS para AIT eictus )</p> <p><i>Eventos hemorrágicos</i> fueron revisados y asignados en grupo intracerebral y extracerebral., este a su vez fue dividido en:</p> <p><u>Severo:</u> que pone en riesgo la vida, resultando en compromiso hemodinámico o shock hipovolémico, requirió soporte inotrópico otros para mantener el gasto cardiaco, necesidad de transfusión de más de 2 paquetes globulares o asociado a una caída en la hemoglobina &gt; o igual a 5g/L.</p> <p><u>Moderado:</u> necesidad de transfusión de 2 paquetes globulares, no severo o asociado a caída en hemoglobina &lt; de 5g/L</p> <p><u>Leve:</u> sangrado que no requiere transfusión, que no causa compromiso hemodinámico, usualmente incluye hematoma, sangrado subcutáneo, sangrado de sitios de punción y puede requerir modificación del régimen terapéutico</p> <p>Asintomática: sin ningún síntoma</p> <p>Otros objetivos de seguridad: relacionados al medicamento Clopidogrel: incidencia de sangrado en cualquier lugar, Purpura trombótica trombocitopenica granulocitopenica. Simvastatina: dolor muscular, miositis, rhabdomiolisis, disfunción hepática y falla renal</p>
<p><b>RESULTADOS</b></p>	<p>Se evidenciaron 35 (8·9%) ictus adjudicados: 33 fueron isquémicos y dos hemorrágicos. La media del tiempo de losictus fue 1 día (rango 0–62 días).</p> <p>14 (7·1%) pacientes del grupo clopidogrel tuvieron un ictus en los 90días comparado con 21 (10·8%) pacientes en el grupo placebo (RR 0·7 [95% CI 0·3–1·2];reducción absoluta de riesgo –3·8% [95% CI –9·4 a 1·9]; p=0·19).</p> <p>21 (10·6%) pacientes en el grupo de simvastatina tuvieron un ictus dentro de 90 días comparado con 14 (7·3%) en el grupo placebo (RR 1·3 [0·7–2·4]; Incremento de riesgo absoluto 3·3% [–2·3 a 8·9]; p=0·25).</p> <p>La interacción entre clopidogrel y simvastatina no fue significativa (p=0·64). Dos pacientes en el grupo de clopidogrel tuvieron hemorragia intracerebral comparado con ninguno en el grupo placebo (incremento absoluto de 1·0% [–0·4 a 2·4]; p=0·5).</p> <p>No hubo diferencia en los objetivos de seguridad de simvastatina</p>

<b>CONCLUSIONES</b>	Inmediatamente después de un AIT o ictus menor, los pacientes están en un alto riesgo de ictus, que puede ser reducido con el uso de clopidogrel en adición a aspirina. El riesgo de hemorragia de la combinación no pareciera que afecta el beneficio. Están incapaces de proveer evidencia del beneficio de simvastatina. Este manejo agresivo debe ser evaluado en un estudio posterior
<b>NOTAS</b>	En el protocolo inicial se quiso seleccionar solo aquellos con 12 horas de evolución, pero luego se amplió hasta 24 horas. Los participantes tuvieron un ictus leve, menos de 3 puntos en la escala de NIHSS. El ensayo se terminó precozmente por no tener éxito para enrolar pacientes, debido al aumento del uso de estatinas, esto debido al mayor uso de estatinas en ictus isquémico.

### PROFESS 2008[22]

<b>METODOS</b>	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo
<b>PARTICIPANTES</b>	20,332 pacientes por 2.5 años.
<b>INTERVENCION</b>	Aspirina (25mg)/dipiridamol (200mg) 2 veces al día (n=10,181) vs clopidogrel 75mg c/día (n=10,151). El diseño fue modificado luego de los resultados del estudio MATCH, pues al inicio 2027 fueron asignados al grupo de Aspirina más clopidogrel por 8 meses. (luego este grupo recibió solo clopidogrel)
<b>CRITERIOS DE INCLUSION</b>	Ictus reciente (menos de 90 días), luego se enmendó hasta 120 días. Síntomas que duraron más de 24 horas, o menos si es que hay evidencia de infarto por TAC o RMN y estabilidad neurológica. Mayores de 55 años (luego se enmendó permitiendo 50-55 años)
<b>CRITERIOS DE EXCLUSION</b>	Contraindicaciones al algún medicamento utilizado en el estudio
<b>OBJETIVOS (Outcomes)</b>	<i>Principal:</i> ictus recurrente de cualquier tipo <i>Secundarios:</i> ictus, IMA y muerte de causa vascular <i>Objetivo de seguridad:</i> Eventos hemorrágicos mayores
<b>RESULTADOS</b>	Ictus recurrente ocurrió en 916 pacientes (9.0%) recibiendo ASA-ERDP y en 898 pacientes (8.8%) recibiendo clopidogrel (hazard ratio, 1.01; 95% [CI], 0.92 a 1.11). El resultado secundario ocurrió en 1333 pacientes (13.1%) en cada grupo (hazard ratio para ASA-ERDP, 0.99; 95% CI, 0.92 a 1.07). Hubo más eventos hemorrágicos mayores en los que recibieron ASA-ERDP (419 [4.1%]) que los que recibieron clopidogrel (365 [3.6%]) (hazard ratio, 1.15; 95% CI, 1.00 a 1.32), incluyendo hemorragia intracerebral (hazard ratio, 1.42; 95% CI, 1.11 a 1.83). El riesgo neto de ictus recurrente o evento de sangrado mayor fue similar en los dos grupos (1194 ASA-ERDP [11.7%], vs. 1156 clopidogrel [11.4%]; hazard ratio, 1.03; 95% CI, 0.95 a 1.11).
<b>CONCLUSION</b>	El estudio no determinó el criterio predefinido de no

	inferioridad pero mostro tasas similares de ictus recurrentes con ASA-ERDP y con clopidogrel. No hay evidencia si alguno de los dos tratamientos es superior al otro en la prevención de ictus recurrente
<b>NOTAS</b>	Ramdonizado por central telefónica Control a la semana, 1, 2, 3 y 6 meses

### PROFESS< 72 HORAS 2010[26]

<b>METODOS</b>	Análisis de un subgrupo del estudio PRFESS
<b>PARTICIPANTES</b>	De los 20 332 pacientes del estudio PROFESS 1360 fueron enrolados dentro de las primeras 72 horas.
<b>INTERVENCION</b>	(Asp; 25 mg BID y ER-DP; 200 mg BID, (n=672) o Clopidogrel (75 mg/d, n=688)
<b>CRITERIOS DE INCLUSION</b>	Los mismos que el estudio PROFESS, considerando solo aquellos enrolados dentro de las primeras 72 horas del evento
<b>CRITERIOS DE EXCLUSION</b>	Contraindicaciones al algún medicamento utilizado en el estudio
<b>OBJETIVOS (Outcomes)</b>	Primario: resultado funcional a los 30 días Secundario: Recurrencia y muerte a los 90 días. El análisis fue ajustado a las variables pronosticas y el tratamiento de la presión arterial
<b>RESULTADOS</b>	Los pacientes del subgrupo fueron representativas de todo el ensayo (Edad 67 años, NIHSS 3, Oclusión de pequeña arteria 59%) y las variables basales fueron similares en ambos grupos El tiempo promedio del ictus hasta el reclutamiento fue de 58 horas. A los 90 días, el tratamiento no se estaba tomando en 121 (18%) pacientes randomizados a Asp/ER-DP y en 86 (12.5%) asignados a clopidogrel ( $P \leq 0.006$ ). Combinadas muerte o dependencia (de acuerdo a la escala de Rankin modificada a los 30 días) no hubo diferencia entre los grupos de tratamiento (odds ratio [OR] =0.97; 95% CI, 0.79 a 1.19). Tendencias no significativas para reducir la recurrencia (OR=0.56; 95% CI, 0.26 a 1.18) y los eventos vasculares (OR=0.71; 95% CI, 0.36 a 1.37) se presentaron con Asp/ER-DP. Las tasas de muerte, sangrado mayor y eventos adversos serios no difirieron entre los grupos de tratamiento
<b>CONCLUSION</b>	El tratamiento con Aspirina/ER-DP vs Clopidogrel en 1360 pacientes con un ictus leve agudo no difiere en términos de

	efecto en el resultado funcional, recurrencia, muerte, sangrado o eventos adversos serios. Los dos tratamientos serian prácticos para administrar.
<b>NOTAS</b>	El análisis fue ajustado a las variables basales pronosticas y la asignación de tratamiento para la hipertensión arterial Los pacientes tuvieron un ictus leve $\leq 3$ puntos en la escala de NIHSS.

### CLAIR 2010[29]

<b>METODOS</b>	Ensayo multicéntrico, ramdomizado, iniciado por investigador, con resultado cegado
<b>PARTICIPANTES</b>	100 Pacientes > 18 anos con ictus isquémico o AIT que tienen estenosis severa en la arteria carótida o cerebral, en quien están presentes señales microembólicas detectadas por Doppler transcraneal
<b>INTERVENCION</b>	Terapia dual clopidogrel 300 mg el primer día y luego 75mg c/día más 75/160 mg de aspirina diaria por 7 días (n=47) o monoterapia 75/160 mg aspirina sola por 7 días (n=53).
<b>CRITERIOS DE INCLUSION</b>	Síntomas presentados dentro de los 7 días antes de la primera dosis del medicamento Exclusión de hemorragia intracerebral, tumor o ambos en TAC Presencia en el área sintomática de estenosis ( $\geq 50\%$ ) de carótida interna extracerebral o intracerebral o cerebral media confirmada con doppler carotideo, doppler transcraneal o angiografía por RMN
<b>CRITERIOS DE EXCLUSION</b>	NIHSS mas de 8 puntos Enfermedad oclusiva de vaso no grande Historia de hemorragia intracerebral Contraindicación conocida al clopidogrel o aspirina Terapia anticoagulante previo al ictus o indicación definitiva de Anticoagulación Hipertensión sostenida ( sistólica >220 mm Hg o diastólica >120 mm Hg) antes de la ramdonización Enfermedad sistémica severa coexistente: carcinoma terminal, insuficiencia renal, cirrosis, demencia severa, psicosis Fibrilación auricular conocida en EKG (pasada o presente) Enfermedad cardiaca reumática o válvula cardiaca protésica. Trombocitopenia (plaquetas <100 000 por mm <sup>3</sup> ) Embarazo y lactancia, o plan de embarazo durante el estudio Participar en otro estudio
<b>OBJETIVOS (Outcomes)</b>	<i>Primario:</i> proporción de pacientes que tienen señales microembólicas el día 2. (Análisis fue por intención de tratar modificada)  <i>Secundarios:</i> Numero de señales en el día 2 y 7. Proporción de pacientes con al menos una señal el día 7 Número de nuevos infartos agudos definidos por RMN con difusión NIHSS al día 7, y diferencia entre el basal y el día 7 Escala modificada de Rankin al día 7

	<p>Mortalidad al día 7 Eventos tromboembólicos durante el periodo de estudio. Ocurrencia de ictus recurrente, síndromes coronarios, trombosis venosa profunda, o embolia pulmonar.</p> <p><i>De seguridad:</i> Episodio de hemorragia que ocurre entre el día 1 al 7 definida como la presencia de: transformación hemorrágica sintomática, hemorragia intracerebral sintomática no asociada a infarto, hemorragia extracerebral severa (ej. Hemorragia gastrointestinal, hematoma o hematuria) muerte de cualquier causa y relacionada a complicaciones hemorrágicas. La hemorragia es severa si requiere transfusión sanguínea y prolonga la estancia en el hospital</p>
<b>RESULTADOS</b>	<p>Al día 2, 14/45 pacientes en el grupo dual y 27/50 en el grupo de monoterapia tuvo al menos una señal microembólica en el Doppler transcraneal (reducción de riesgo relativo 42·4%, 95% CI 4·6–65·2; p=0·025).</p> <p>Los eventos adversos fueron similares en los dos grupos. Ningún paciente tuvo hemorragia intracerebral o hemorragia sistémica severa, pero dos pacientes en el grupo dual tuvieron hemorragias menores</p>
<b>CONCLUSION</b>	<p>La terapia combinada de aspirina más clopidogrel es más efectiva que la aspirina sola en reducir las señales microembólicas en pacientes con predominante estenosis intracerebral sintomática. Ensayos clínicos deben investigar si esta combinación también reduce la incidencia de ictus isquémico.</p>
<b>NOTAS</b>	<p>No determino frecuencia de ictus, solo de señales microembólicas</p>

## 2.1.4 Marco Teórico:

### ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

Las enfermedades cerebrovasculares agudas (ICTUS) están causadas por un trastorno circulatorio cerebral que altera transitoria o definitivamente el funcionamiento de una o varias partes del encéfalo, es típicamente caracterizada por la presentación aguda de un déficit neurológico, que en algunos pacientes puede ser paso a paso o con una progresión gradual[30]. El 80% de los ictus son producidos por isquemia cerebral focal debido a una obstrucción arterial focal y el resto es causado por hemorragias,[1] sin embargo en Sudamérica, específicamente en Perú los registros basados en hospitales reportan una alta frecuencia de hemorragias intracerebrales, que fue cuantificado de 26 a 46%. [31]

### EPIDEMIOLOGIA:

La enfermedad cerebrovascular es una enfermedad no transmisible de importancia socioeconómica en incremento. [1] Ocupan el 2° lugar, después de la enfermedad isquémica del corazón, como causa de discapacidad ajustado a vidas-año en países desarrollados así como mortalidad a nivel mundial.[32]

***Incidencia:*** La incidencia específica para la edad incrementa progresivamente con cada década de la vida, la tasa total de ictus en aquellos menores de 45 años va de 0.1 a 0.3 por 1000 personas-año y para aquellos de 75 a 84 años el rango va de 12.0 a 20.0 por 1000 personas-año. Las tasas más altas ocurren en Japón, Rusia y Ucrania.[1] La incidencia estandarizada a la edad por 1000 personas año para personas de 55 años a más está en el rango de 4.2-6.5[1] En Sudamérica se muestra una incidencia anual de 0.35 a 1.83 por 1000.[31]

***Prevalencia:*** En Sudamérica las tasas de prevalencia van de 1.74 a 6.1 por 1000 habitantes [31] En Perú el único estudio de prevalencia, fue realizado en Cusco, una localidad a 3380 msnm, mediante un estudio puerta a puerta evaluando a 3246 individuos mayores de 15 años. Teniendo una razón de prevalencia cruda de 6.47 por 1000 (95% [CI], 3.71 a 8.93 por 1000)[33] comparada con prevalencia ajustada de la OMS

5.74 por 1000 (95% CI, 3.14 a 8.35 por 1000) y la de Estados Unidos 8.58 por 1000 (95%CI, 5.44 a 11.75 por 1000)[33]

A nivel mundial la tasa de prevalencia ajustada a la edad de 65 años a más está en el rango de 46.1 a 73.3 por 1000 personas, rangos de 58.8 a 92.6 en varones y de 32.2 a 61.2 por 1000 en mujeres.[1]

**Mortalidad (casos fatales):** El número de muertes es de 5.54 millones a nivel mundial. La tasa de casos fatales a los 30 días del evento es del 10 al 20%.[1]pero esto varía de acuerdo a las características del ictus, por ejemplo 2.5% en pacientes con infarto lacunar y 78% con infarto ocupante de espacio.[2]

**Morbilidad:** La mayoría sobrevive, pero tienen una morbilidad significativa. [7]Los ictus recurrentes afectan la vida de los sobrevivientes,[34] aproximadamente un cuarto de los 795 000 infartos que ocurren en Estados Unidos son eventos recurrentes. [3]Más de 900000 personas en Inglaterra viven con los efectos del ictus (secuelas), con la mitad de estos siendo dependientes de otras personas para el cuidado de las actividades de vida diaria.[7]Es además la segunda causa más frecuente de demencia, la causa más frecuente de epilepsia en el anciano y una causa frecuente de depresión.[6]

## **DIAGNOSTICO**

En términos clínicos, y según los criterios diagnósticos de la Organización Mundial de la Salud(OMS), el ictus se define como un déficit neurológico focal agudo que dura más de 24 horas o que conduce a la muerte y cuya causa aparente es vascular. Mediante una tomografía se excluye sangrado para el diagnóstico de enfermedad cerebro vascular isquémica.

## **CLASIFICACION DE LA ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR**

Utilizaremos aquella con una explicación etiopatogenica del cuadro, basado en el mecanismo probable de daño cerebral focal y la localización de la lesión vascular.[3] Se utilizara la clasificación utilizada en el estudio TOAST (Trial of

Org 10172 in AcuteStrokeTreatment), que es ampliamente utilizada en la mayoría de los ensayos clínicos.[23]

**a. Infarto aterotrombotico.** Ocurre cuando se forma un trombo sobre una placa aterosclerótica u otra lesión del endotelio y de la pared arterial. Se asocia con aterosclerosis de arterias extracerebrales (bifurcación carotídea, carótida interna, arterias vertebrales) o grandes arterias intracerebrales (arteria cerebral media, arteria cerebral posterior, o arteria basilar) en ausencia de otra etiología que lo explique.

**Criterios TOAST:** hallazgos clínicos y de imagen cerebral de una estenosis >50% u oclusión de una arteria principal o rama cortical debido a aterosclerosis. Los hallazgos clínicos incluyen aquellos de compromiso cortical (afasia, negligencia, disminución de fuerza muscular), disfunción cerebelosa o de tronco cerebral. Una historia de claudicación intermitente. AITs en el mismo territorio vascular, un soplo carotídeo o la disminución de los pulsos apoya el diagnóstico clínico.

Las lesiones corticales o cerebelosas e infartos de tronco o subcorticales mayores a 1.5 cm de diámetro en la TAC o RMN.

Estenosis mayor de 50% por Ecografía doppler o Arteriografía (Angioresonancia, AngioTEM o Arteriografía digital) es necesaria.

Los estudios diagnósticos deben excluir potenciales causas de embolismo cardiaco, no puede hacerse el diagnostico si la ecografía doppler o la arteriografía es normal o muestra cambios mínimos.[23]

**b. Cardioembolismo:** Esta categoría incluye pacientes con oclusión arterial presumiblemente debido a un embolo que partió del corazón. El origen cardiaco está dividido en alto riesgo y mediano riesgo basado en la evidencia de su propensión a embolizar (tabla 1). Al menos un origen cardiaco para el embolo debe ser identificado para un diagnóstico de posible o probable ictus cardioembólico. La clínica y las imágenes son similares a aquellos descritos arterioesclerosis de vaso grande. Evidencia de AIT previo o ictus en más de un territorio vascular o embolismo sistémico soporta el diagnóstico clínico. Debe excluirse origen arterioesclerosis de vaso grande. Un ictus en un paciente con un riesgo



intermedio de origen cardiaco y ninguna otra causa es clasificada como posible ictus cardioembólico.[23]

### **Clasificación TOAST Origen de Cardioembolismo**

#### **Riesgo alto**

Válvula protésica mecánica  
Estenosis mitral con Fibrilación auricular  
Fibrilación auricular  
Trombo en aurícula izquierda  
Síndrome del seno enfermo  
Infarto de miocardio reciente (<4 semanas)  
Trombo en ventrículo izquierdo  
Cardiomiopatía dilatada  
Segmento acinetico de Ventrículo izquierdo  
Mixoma auricular  
Endocarditis infecciosa

#### **Riesgo Mediano**

Prolapso de válvula mitral  
Calcificación anular mitral  
Estenosis mitral sin fibrilación auricular  
Turbulencia aurícula izquierda  
Aneurisma atrio-septal  
Foramen oval permeable  
Fluter auricular  
Válvula cardiaca bioprotesica  
Endocarditis trombótica no bacteriana  
Falla cardiaca congestiva  
Segmento hipocinetica de Ventrículo izquierdo  
Infarto de miocardio (>4 semanas, <6 meses)

**c. Enfermedad de pequeño vaso, lacunar:** debe tener uno de los tradicionales síndromes lacunares y no debe haber evidencia de disfunción cortical. Una historia de diabetes mellitus o hipertensión apoya el

diagnóstico clínico. TAC o RMN normal o una lesión relevante de tronco o subcortical hemisférica con un diámetro menor de 1.5 cm demostrada. Se deben excluir potencial origen cardíaco de embolismo y una evaluación de las arterias extracerebrales no debe demostrar una estenosis mayor de 50% en una arteria ipsilateral.[23]

**d. Ictus de otra causa o causa poco frecuente:** Esta incluye pacientes con causas raras como vasculopatías no arterioescleróticas, estados hipercoagulables, desórdenes hematológicos. Los pacientes deben tener hallazgos de un ictus agudo sin importar el tamaño o la localización. Los estudios diagnósticos como exámenes sanguíneos o arteriografía deben revelar una de las causas inusuales de ictus. Se debe excluir origen cardioembólico y arterioesclerosis de vaso grande por otros estudios.[23]

**e. Ictus de causa no determinada:** en algunos casos la causa del ictus no puede ser determinado con un grado de confianza, algunos pacientes no tienen ninguna causa sugestiva a pesar de una evaluación extensa. En otros, ninguna causa es identificada pero la evaluación no fue completa. Esta categoría también incluye pacientes con 2 o más causas potenciales y el médico es incapaz de hacer un diagnóstico final.[23]

## **FISIOPATOLOGIA DEL ICTUS ISQUEMICO NO CARDIOEMBOLICO**

La obstrucción de una arteria por un trombo o embolia es la causa más común de lesión isquémica focal.[24]

**Factores vasculares:** El infarto cerebral, básicamente, se compone de dos procesos fisiopatológicos: uno, una *pérdida en el suministro de oxígeno* y la *glucosa* secundaria a la oclusión vascular, y la otra, una serie de cambios *en el metabolismo celular* como consecuencia de la caída de los procesos de producción de energía, en última instancia, con la desintegración de la célula estructuras y sus membranas: apoptosis. De importancia potencial terapéutica son las observaciones que algunos de los procesos celulares que conducen a la muerte neuronal no son irrevocables y pueden ser revertidos por la intervención temprana, ya sea a través de la restauración del flujo sanguíneo, mediante la prevención de la entrada de calcio en las

células, o por la interdicción de los procesos de intermediación implicados en la muerte celular. En el centro hay una zona de infarto, el tejido necrótico se edematiza rápidamente, principalmente debido a su contenido excesivo de agua intracelular e intercelular. Los márgenes del infarto se tornan hiperémicos, siendo suministrados por las colaterales menígea, y aquí sólo hay un mínimo o ningún daño parenquimatoso. La zona de "penumbra" que es ligeramente perfundida y contiene neuronas en situación de riesgo, pero viables. Utilizando diversos métodos, se puede demostrar un área de penumbra en asociación con algunos infartos, pero no todos y el grado de daño tisular reversible es difícil de determinar. Las neuronas de la penumbra se consideran fisiológicamente aturdidas por la isquemia moderada y sin perjuicio si el flujo sanguíneo se restablece en un período de tiempo determinado. Se han demostrado zonas de penumbra hipoperfundidas, pero curiosamente las regiones justo al lado, son hiperperfundidas, también identificados mediante la proyección de imagen del infarto por las imágenes de difusión ponderada en la RM en los modelos con Ictus agudo. [24]

**Factores fisiológicos y metabólicos:** Se ha determinado el umbral crítico del Flujo Sanguíneo Cerebral (FSC), el nivel crítico fue de 23 ml/100 g / min (normal: 55 ml/100g/min) y si después de un período corto de tiempo el FSC se restablece a niveles más altos, el deterioro de la función puede ser revertido. La reducción del FSC por debajo de 10-12 ml/100 g / min causa infarto, casi independientemente de su duración. El nivel crítico de hipoperfusión que suprime la función y conduce a daños en los tejidos por lo tanto una CBF entre 12 y 23 ml/100 g / min. En la región de la perfusión marginal, aumenta el nivel Potasio (K) y el adenosin trifosfato (ATP) y creatinin fosfato se agotan. Estas anomalías bioquímicas son reversibles si la circulación se restablezca en breve plazo a la normalidad. La perturbación de la homeostasis de iones de calcio y la acumulación de ácidos grasos libres interfieren con la recuperación completa de las células. Un FSC de 6 a 8 ml/100 g /min causa marcada depleción de ATP, el aumento de K extracelular, aumento de la acidosis celular y nivel de Ca intracelular invariablemente conduce a signos histológicos de necrosis.

Estos cambios no se manifiestan durante varias horas. Los ácidos grasos libres (que aparecen como fosfolipasas) se activan y destruyen los fosfolípidos de las membranas neuronales. Las prostaglandinas, leucotrienos y radicales libres se acumulan, y las proteínas intracelulares y de enzimas se desnaturalizan. A continuación, las células se hinchan, un proceso llamado edema citotóxico, anomalías similares afectan a las mitocondrias incluso antes de que otros cambios celulares sean evidentes.

El grado de disfunción del tejido neural no está dictado exclusivamente por la activación de estos mecanismos en las neuronas. Ahora está claro que las influencias tóxicas se ejercen sobre las células oligodendrogiales en la sustancia blanca durante la isquemia y en las células de las neuronas de apoyo que los astrocitos. Por otra parte, las lesiones de las neuronas y astrocitos se ve aumentada por una respuesta inflamatoria que activa las células endoteliales a expresar moléculas de adhesión celular que atraen más células inflamatorias y regular al alza los niveles de proteasas inflamatorias (por ejemplo, metaloproteasas) y citoquinas (interleuquinas, por ejemplo, y quimioquinas).

Se sugiere que el alto nivel cerebral de la glucosa en condiciones anaeróbicas produce un aumento en la glicólisis durante el episodio isquémico y que el lactato acumulado fue neurotóxico.[24]

**Factores hematológicos:** Los cambios que participan en el proceso de trombosis son una serie de factores naturales tales como cofactor anticoagulante heparina 2, antitrombina III, proteína C y proteína S. Algunos de ellos son extrínsecos a los vasos sanguíneos y por lo tanto puede dar lugar a la trombosis en uno o en varios sitios, incluso sin lesión vascular previa. La proteína C es una proteasa vitamina K-dependientes que, en combinación con sus cofactores proteína S y antitrombina III, inhibe la coagulación. [24]

El proceso de ateroma en las arterias del cerebro grande es idéntico a la de la aorta, coronarias y otras arterias de gran tamaño. En general, el proceso en las arterias cerebrales corre paralelo pero es algo menos grave que en la aorta,

coronarias y los vasos de las extremidades inferiores. Hay muchas excepciones a esta regla, sin embargo y con frecuencia se convierte en una arteria cerebral obstruida cuando no hay evidencia clínica de enfermedad vascular coronaria o periférica. Al igual que con la aterosclerosis coronaria y periférica, los individuos con bajos niveles sanguíneos de alta densidad-lipoproteína (HDL) y niveles altos de colesterol LDL son particularmente dispuestos a aterosclerosis cerebral, aunque hay estudios epidemiológico y observacionales que no han mostrado una relación clara entre las concentraciones de colesterol y todas las causas de ictus. Ensayos de larga data en pacientes con alto riesgo vascular establecido que las estatinas reducen el riesgo de incidencia de ictus independientemente de su efecto hipolipemiente.[35]

Placas de ateroma preferentemente en forma de puntos de ramificación y las curvas de las arterias cerebrales. Los sitios más frecuentes son: (1) en la arteria carótida interna en su origen de la carótida común, (2) en la parte cervical de la arteria vertebral y en su unión para formar la arteria basilar, (3) en el tronco o en la bifurcación principal de las arterias cerebral media, (4) en la porción proximal de las arterias cerebrales posteriores, en todo el cerebro medio, y (5) en la porción proximal de las arterias cerebrales anteriores a medida que pasan por delante y la curva sobre el cuerpo calloso. Los dos últimos sitios son mucho menos frecuentes que las tres primeras. Las arterias carótidas comunes y vertebrales en su origen de la aorta son sitios frecuentes de los depósitos de ateroma, pero por las vías colaterales arteriales abundantes, las oclusiones en estos sitios son menos comúnmente asociados con isquemia cerebral.

Las lesiones ateromatosas se desarrollan y crecen en silencio durante décadas, sólo en el caso de un proceso trombotico suprayacente o una oclusión virtual o total presentan sintomatología. A pesar de placas de ateroma puede estrechar la luz de una arteria causando estenosis, la oclusión completa es casi siempre la consecuencia de la trombosis superpuesta (aterotrombosis). Si la ruptura de placa juega un papel en la oclusión de los vasos o la embolización distal, como ocurre en la arteria coronaria, no está clara. Cuanto

más severa son los ateromas focales, es más probable una complicación trombótica ocurrirá, pero los dos procesos no siempre se corresponden. Un paciente con unas cuantas placas dispersas de ateroma se puede trombosar, mientras que otro con la aterosclerosis marcados puede tener ninguna en absoluto.

A diferencia de una embolia, un trombo en general, no ocluye la luz por completo desde el primer momento de su formación, el bloqueo total puede ocurrir sólo después de varias horas. Esto explica, en parte, el perfil temporal de los accidentes cerebrovasculares aterotrombóticos. Una vez que la luz de la arteria ha sido completamente ocluida, el trombo puede propagarse distalmente al siguiente punto de ramificación y bloquear un canal de la anastomosis. Más importante aún, el coágulo en propagación está sujeto a la embolización distal a un sitio en la circulación intracerebral.

Estos eventos dinámicos en el proceso aterosclerótico-trombótico probablemente cuenta de los ataques isquémicos transitorios como fase prodrómica, el bloqueo intermitente de la circulación y el deterioro variable de la función en el territorio vascular distal antes de proceder a la isquemia permanente de un derrame cerebral. La evolución del proceso trombotico puede ser lo suficientemente prolongado para explicar la situación clínica se conoce como Ictus en evolución, un síndrome que es típico de la trombosis en la distinción del resto de patologías cerebrovasculares, cuando la alteración hemodinámica se estabiliza, se alcanza el estado de ictus establecido.[24]

### **FACTORES DE RIESGO DE ICTUS ISQUEMICO NO CARDIOEMBOLICO**

Los más importantes de estos son la hipertensión, la diabetes mellitus, tabaquismo e hiperlipidemia. Otros, como las enfermedades sistémicas asociadas a un estado de hipercoagulabilidad y el uso de píldoras anticonceptivas, también contribuyen, pero sólo en circunstancias especiales. La presencia de insuficiencia cardíaca congestiva y aterosclerosis coronaria también aumenta la probabilidad de accidente Cerebrovascular. La diabetes acelera el proceso aterosclerótico, tanto en las arterias grandes y pequeñas. La importancia del consumo de cigarrillos de larga duración en el desarrollo de la

aterosclerosis carotídea ha sabido de largo. Al igual que en el caso de la enfermedad arterial coronaria, el nivel de lipoproteína de baja densidad (LDL) tiene el mayor impacto en la incidencia de accidente Cerebrovascular, pero los triglicéridos elevados también pueden conferir riesgo.[24]

## **ESCALAS**

Estas se utilizan para determinar la severidad del déficit neurológico y el resultado funcional: grado de discapacidad e independencia de los pacientes con ictus.

### **ESCALA NIH SS**

En los últimos años esta escala se ha convertido en una herramienta muy útil para la monitorización neurológica en las Unidades de Ictus, tanto para la evaluación inicial del paciente, como para su seguimiento, sobre todo en la fase aguda del ictus.

Desarrollada por Brott et al[36] está dotada de validez de contenido, la escala NIHSS también posee validez de criterio; se correlaciona su puntuación con el tamaño de la lesión isquémica,[37] también se ha probado su validez interna y fiabilidad.[38] La escala se compone de 15 ítems que evalúan el nivel de conciencia, visión, movimientos extraoculares, paresia facial, fuerza en las extremidades, ataxia, sensibilidad, lenguaje y habla, proporcionando sumariamente una excelente estimación global de la función neurológica en el enfermo cerebrovascular en fase aguda. Se ha publicado una adaptación de dicha escala al castellano[39], con metodología rigurosa, pendiente aún de validación. (Anexo 1).[30]

### **ESCALA MODIFICADA DE RANKIN**

Esta es una de las escalas más utilizadas en la literatura para cuantificar la discapacidad de los supervivientes a un ictus. Puntuación desde «asintomático» (cero puntos) hasta «hándicap grave» (cinco puntos). En la escala modificada se añade la categoría «muerte» (seis puntos). Se deriva de la escala original de Rankin, que puntuaba de 1 a 5. [40, 41]

En los recientes ensayos clínicos en ictus es una herramienta que viene empleándose con más frecuencia. Aunque no ha existido un proceso formal de

adaptación al castellano, su amplia utilización y la sencilla e intuitiva traducción pueden proporcionar validez similar al original.(Anexo 2). Esta es la que será utilizada en el estudio para valorar el resultado funcional.

#### **INDICE DE BARTHEL**

Es una escala que la independencia en las actividades de la vida diaria[42] Es útil en la evaluación a largo plazo del pronóstico y evolución del paciente con ictus; válida, fiable, capaz de detectar cambios, fácil de interpretar y de aplicar,[43] consta de diez ítem en los que se valora de 0 a 10 o de 0 a 15 puntos las respectivas discapacidades en los dominios propuestos.

#### **MANEJO y TRATAMIENTO**

Para cuestiones de manejo de prevención secundaria se consideran por igual a los ictus isquémicos y los Accidentes Isquémicos,[3] pero el pronóstico y el resultado funcional posterior es diferente en ambos cuadros.

Los esfuerzos están dirigidos a establecer un ictus isquémico trombótico lo más antes posible y disminuir al mínimo el déficit sin riesgos para la vida del paciente. Aun cuando los signos y síntomas se estabilizan, mucha parte del tejido afectado puede no estar irremediamente dañada y puede sobrevivir si la perfusión se restablece (la penumbra). Si los pacientes acude dentro de las 4.5 horas de iniciado el primer síntoma, y este dato es certero, la terapia trombolítica con factor activador del plasminogeno plasmático esta usualmente indicado, esto ocurre en menos del 10% de los casos en los mejores centros, [24] si el paciente llega luego de este periodo se utiliza la antiagregación.

#### **ANTIAGREGACION**

El tratamiento inmediato con fármacos antiplaquetarios, puede prevenir la formación de coágulos nuevos y en consecuencia podría mejorar la recuperación tras el accidente cerebrovascular. Sin embargo, los fármacos antiplaquetarios también pueden provocar hemorragias en el cerebro, lo que podría contrarrestar cualquier beneficio.[11]

El tratamiento antiplaquetario es eficaz en la prevención secundaria a largo plazo de los eventos vasculares graves en pacientes con alto riesgo de



enfermedad vascular. En pacientes con infarto agudo de miocardio, comenzar el tratamiento antiplaquetario inmediatamente después del infarto y continuarlo durante un mes, evita cerca de 38 eventos vasculares por cada 1000 pacientes tratados.[9, 15, 16] En pacientes con accidente cerebrovascular isquémico o ataque isquémico transitorio, el tratamiento antiplaquetario a largo plazo evita cerca de 36 eventos vasculares graves por cada 1000 pacientes tratados por tres años.[12, 13] Las plaquetas se activan en la fase aguda del accidente cerebrovascular isquémico y liberan eicosanoides neurotóxicos y trombogénicos, incluido el tromboxano B2. Por lo tanto, el tratamiento antiplaquetario es un tratamiento lógico a evaluar en el evento cerebrovascular isquémico agudo. Puede disminuir la muerte prematura y mejorar los resultados en los supervivientes al reducir el grado de daño cerebral por la isquemia y el riesgo de un accidente cerebrovascular isquémico temprano recurrente y de embolismo pulmonar. La realización de dos ensayos grandes, el International Stroke Trial (IST)[13] y el Chinese Acute Stroke Trial (CAST),[12] que incluyeron más de 40 000 participantes, proporcionaron pruebas confiables del beneficio de la aspirina en este contexto. Como resultado, las guías basadas en la evidencia de Europa, Canadá y los EE.UU. ahora recomiendan la aspirina como el tratamiento antitrombótico estándar para el ictus isquémico agudo[3, 5, 6] iniciado dentro de las 48 horas de iniciado el evento.[3]

## **MEDICAMENTOS ANTIAGREGANTES**

### **ASPIRINA**

El ácido acetilsalicílico o aspirina es un antiinflamatorio no esteroideo, que se deriva del ácido salicílico.

### **FARMACOCINÉTICA**

Se absorbe en forma rápida en el estómago y, en mayor proporción, en la primera porción del duodeno. Una porción se transforma en el intestino a salicilato. La absorción del ácido acetilsalicílico depende de factores: velocidad de desintegración de las tabletas, pH de las superficies mucosas y el tiempo de vaciamiento gástrico. [44] Alcanza concentraciones plasmáticas en una a dos

horas, se liga a las proteínas en un 80% a 90%, esta fracción va disminuyendo conforme aumentan sus concentraciones en plasma. Se distribuye ampliamente en todos los tejidos, pero su concentración en sistema nervioso y líquido cefalorraquídeo es baja porque el transporte activo del plexo coroideo expulsa el fármaco, atraviesa la placenta. La vida media plasmática de la aspirina es de 15 minutos. El ácido acetilsalicílico se conjuga en el hígado y sus principales metabolitos son el ácido salicílico, el glucurónido de éter y el glucurónido de éster. Es eliminado por vía renal en forma libre y en forma de metabolitos, que dependen del pH de la orina y de la dosis administrada. La concentración plasmática del fármaco aumenta con los cambios del pH de la orina, la administración concomitante de probenecid y en pacientes con nefropatías.

## **FARMACODINAMIA**

Su mecanismo de acción se debe a su capacidad para inhibir de manera irreversible a la ciclooxigenasa, tanto a su forma **COX-1** como la COX-2. La COX-1, interviene en la formación de prostaciclina con efecto antitrombótico y protector de la mucosa gástrica. La COX-2 está presente en tejidos inflamados, interviene en la formación de prostaglandinas proinflamatorias. Además, éste ácido inhibe la síntesis de **TX A-2** en las plaquetas, que interviene en la agregación plaquetaria y en la liberación de sus gránulos.

La importancia de este recambio enzimático de la aspirina es más notable en las plaquetas, que siendo anucleadas tiene una capacidad marcadamente limitada para la síntesis de proteínas, así es que las consecuencias de la inhibición de la COX-1 (COX-2 está expresado solo en los megacariocitos) dura por el tiempo de vida de las plaquetas. La inhibición de la COX-1 plaquetaria depende de la formación de Tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) así es que es acumulativo con repetidas dosis de aspirina (por lo menos 30 mg /día) y toma aproximadamente 8 a 12 días -el tiempo de recambio de las plaquetas- para recuperarse una vez que la terapia fue discontinuada.[44]

Las COXs están configuradas, de tal forma que el sitio activo está disponible por el substrato de Ácidoaraquidónico vía un canal hidrofóbico. La aspirina acetila la serina 530 de la COX-1, localizada en la parte superior del canal hidrofóbico. La interposición del voluminoso residuo acetilado previene la unión

del AA al sitio activo de la enzima e impide la habilidad de la enzima de producir prostaglandinas. La aspirina acetila una serina homóloga en la posición 516 en la COX-2. A pesar que la modificación covalente de la COX-2 por la aspirina también bloquea también la actividad cyclooxygenasa de esta isoforma, una propiedad interesante, no compartida por la COX-1 es que la COX-2 acetilada sintetiza 15 (R) ácidohydroxyeicosatetraenoico [15(R)-HETE]. Este puede ser metabolizado, por lo menos in vitro, por la 5-lipooxigenasa a 15-epilipoxina A4, que tiene potentes propiedades antiinflamatorias. Debido a estas características las dosis repetidas que agudamente no inhiben completamente el TXA2 derivado de COX-1 puede tener un efecto acumulativo con un bloqueo completo. Esto ha sido mostrado en ensayos clínicos aleatorizados para dosis tan bajas como 30 mg por día. Sin embargo, la mayoría de los ensayos clínicos que demostraron cardioprotección usaron dosis de 75 a 85 mg/día

Esta sensibilidad única de las plaquetas para inhibirse por dosis bajas de aspirina está relacionada a inhibición presistémica en la circulación portal antes que la aspirina es desacetilada a salicilato en el primer paso a través del hígado. [44]

Numerosos ensayos indican que la aspirina, es efectiva al máximo como antitrombótico a dosis de 50 a 325 mg por día. Dosis mayores no mejoran la eficacia, incluso son potencialmente menos eficaces por la inhibición de la producción de la prostaciclina, que es producida muy escasamente con dosis bajas de aspirina. Las dosis altas también incrementan la toxicidad, especialmente el sangrado.[44]

### **SITUACIONES ESPECIALES**

Atraviesa la placenta. Categoría C para su utilización en el embarazo.

### **CONTRAINDICACIONES**

El ácido acetilsalicílico está contraindicado en pacientes con hemorragia, gastritis, úlcera gástrica o duodenal, trombocitopenia, asma. También se contraindica en pacientes con hipersensibilidad o intolerancia al fármaco.

## EFFECTOS SECUNDARIOS

Sus efectos adversos se deben a su acción inhibitoria de las prostaglandinas.

- **Efectos dermatológicos y de hipersensibilidad:** urticaria, angioedema, prurito, sudoración, erupciones cutáneas, asma y anafilaxia.
- **Efectos gastrointestinales:** náusea, dolor epigástrico, vómito, gastritis, erosiones focales y hemorragia gástricas.
- **Reacciones de hipersensibilidad:** urticaria, anafilaxia, angioedema.
- **Reacciones hematológicas:** prolongación del tiempo de sangrado, leucopenia, trombocitopenia, púrpura, disminución de la concentración de hierro en plasma, disminución del tiempo de vida de los eritrocitos, anemia.
- **Efectos neurológicos:** confusión mental, somnolencia y mareo.
- **Órganos de los sentidos:** tinnitus, vértigo, pérdida de audición reversible, visión borrosa.

## INTERACCIONES

Probenecid aumenta la concentración de aspirina en el plasma. El tratamiento prolongado de aspirina produce efectos hipoglucemiantes y potencia la acción de hipoglucemiantes orales. Aspirina aumenta los efectos de los fármacos anticoagulantes por lo que deben usarse con precaución. La administración concomitante de aspirina con corticoides aumenta el riesgo de ulceración gastrointestinal y disminuye los niveles plasmáticos del fármaco. El alcohol tiene un efecto sinérgico con aspirina en la patogénesis del sangrado gastrointestinal. La administración concomitante de los derivados pirazolónicos puede incrementar el riesgo de úlcera gastrointestinal. Fenobarbital disminuye la efectividad del ASA por inducción enzimática. Los niveles séricos de fenitoína pueden verse incrementados con el uso de ASA. Propanolol puede disminuir la acción antiinflamatoria del ASA al competir por los mismos receptores. La presentación con recubrimiento entérico no debe ser administrada con antiácidos, debido a que un incremento del pH del estómago puede afectar este recubrimiento.

## **CLOPIDOGREL**

La thienopiridinaclopidogrel está estrechamente relacionada a ticlopidina. La FDA aprobó las indicaciones de clopidogrel para reducir la tasa de ictus, IMA y muerte en pacientes con Infarto de miocardio o ictus reciente, enfermedad arterial periférica establecida o síndrome coronario agudo.[44]

## **FARMACOCINETICA**

El clopidogrel es inactivo *in vitro* y está sujeto a la activación hepática *in vivo* a un metabolito activo. Su principal metabolito circulante es una forma carboxilada denominada SR-26334, inactiva sobre las plaquetas, pero que se utiliza indirectamente para realizar estudios farmacocinéticos. La metabolización activa del clopidogrel se realiza a través del sistema enzimático citocromo P450, subfamilias 1A y 2B.[20] Clopidogrel es excretado por el riñón.

## **FARMACODINAMIA**

El efecto antiplaquetario del clopidogrel resulta del efecto antagónico de los receptores ADP plaquetarios (P2Y<sub>12</sub>), a diferencia de la aspirina no posee un efecto significativo sobre el metabolismo del ácido araquidónico y exhibe un mínimo impacto sobre los receptores ADP asociados al flujo de Ca<sup>++</sup>. Clopidogrel presenta una poderosa acción inhibitoria de los receptores acoplados a la adenilatociclasa, a través de la unión selectiva a receptores ADP acoplados a la proteína G antagoniza la inhibición de la actividad de la adenililciclasa inducida por el ADP, provocando un aumento en los niveles del AMPc que induce un estado plaquetario refractario. Una disminución en los niveles del AMPc facilita el desarrollo de cambios conformacionales en la GPIIb/IIIa, los cuales son necesarios para la formación del agregado plaquetario. El clopidogrel interfiere con las vías de señalización promoviendo la activación de GPIIb/IIIa.[20]

La inhibición plaquetaria a nivel bioquímico ocurre a las 2 horas de la administración del medicamento, sin embargo toma alrededor de 6 horas para el efecto clínico.[45]

### *Estudios en modelos animales*

El clopidogrel redujo la adhesión plaquetaria al subendotelio vascular así como la proliferación de la íntima luego de una lesión endotelial en conejos. También

disminuyó en forma dosis dependiente la oclusión del trombo luego de daño provocado en carótidas de ratas, en ratas la administración oral del clopidogrel prolongó el tiempo para producir la oclusión trombótica en la arteria cerebral media. La combinación con aspirina ha demostrado una potente actividad de sinergia en conejos, cerdos y primates.[20]

#### *Estudios en seres humanos*

Dos horas después de una administración única en voluntarios sanos, en dosis que oscilaron entre los 100 mg y los 600 mg, se observó inhibición dosis dependiente de la agregación plaquetaria inducida por ADP, el efecto se mantuvo tras la administración ulterior de dosis más bajas, dichos efectos continuaron al segundo día, alcanzaron una meseta del 50% y se acompañaron por una prolongación al doble de los tiempos de sangrado. Los efectos antiplaquetarios del clopidogrel se mantuvieron por varios días tras la suspensión de la droga, disminuyendo progresivamente al renovarse las plaquetas. En pacientes con aterosclerosis con 25 a 100 mg/día se constató una inhibición de la agregación dependiente de la dosis y del tiempo. En dosis de 50-100 mg/día el clopidogrel provocó una disminución de la agregación del 50% y una prolongación de los tiempos de sangrado 1.5 a 1.7 veces superior. Por lo que en la mayoría de los estudios se utiliza una dosis de carga de 300 mg y luego 75 mg/día de clopidogrel.[20]

#### *Estudios en modelos de perfusión*

Inhibe la formación de trombos en las estructuras vasculares dañadas tanto en sangre coagulada como no coagulada. La inhibición de agregados plaquetarios en los experimentos de perfusión en sangre no coagulada se acompañó por una disminución de la superficie cubierta por plaquetas del vaso dañado.[20]

#### *Otras acciones*

El clopidogrel posee acciones vasomoduladoras en preparados de arteria femoral y pulmonar de perros. En dosis de 10 mg/kg/día no afecta las concentraciones plasmáticas de triglicéridos, de colesterol libre o esterificado, ni modifica los lípidos hepáticos de la rata. Sin embargo en animales tratados, el clopidogrel disminuyó significativamente el contenido de colesterol y la relación colesterol/fosfolípidos de las plaquetas. La administración oral de 25 mg/kg en ratas demostró inhibir la expresión del factor tisular inducido por plaquetas. La misma dosis inhibió significativamente *ex vivo* la generación de

trombina inducida por la baja concentración del factor tisular en presencia de plaquetas. Estas acciones farmacológicas adicionales contribuyen a las propiedades antitrombóticas de esta droga.[20]

## **EFFECTOS ADVERSOS**

Dentro de las thienopiridinas, el clopidogrel es considerado que es una alternativa segura a ticlopidina debido a su menor incidencia de efectos adversos hematológicos.

Los efectos adversos más frecuentes según el estudio CAPRIE[21] fueron: gastrointestinales (indigestión, náuseas, y vómitos 15% vs 17.59% en el grupo de aspirina), hemorragias (9.3% para cada tratamiento), urticaria (6% vs 4.6%) y diarrea (4.5% vs 3.4%)

En una revisión de la literatura sobre efectos adversos hematológicos se tiene las siguientes incidencias[46]

- La purpura trombocitopenica (1 en 15,000) es la reacción adversa más reportada.
- Otras reacciones adversas poco frecuentes son:
  - Neutropenia (0.10% a 0.04%),
  - Hemofilia adquirida (1 caso reportada),
  - Trombocitopenia aislada (5 casos reportados)
  - Trombocitopenia idiopática inmune
  - Purpura trombocitopenica con síndrome urémico hemolítico (menos de 10 casos reportados).

Los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente durante los primeros 2 o 90 días después del inicio de la terapia. El reconocimiento precoz y el inicio temprano del tratamiento puede salvar la vida de los pacientes con dichas reacciones adversas.[46]

## **2.2 Hipótesis:**

El uso de clopidogrel desde la fase aguda influiría disminuyendo la recurrencia a los 90 días en pacientes con Ictus no cardioembólico no grave en el Hospital Daniel Alcides Carrión Marzo 2011- Febrero 2012.

## **2.5 Objetivos**

### **2.5.1 Objetivo Principal**

- Determinar la influencia de clopidogrel comparado con aspirina sobre la recurrencia a los 90 días en pacientes con Ictus isquémico no cardioembólico no grave desde la fase aguda en el Hospital Daniel Alcides Carrión Marzo 2011 – Febrero 2012.

### **2. 5. 2 Objetivos Secundarios**

- Comparar el resultado funcional a los 90 días de la administración de la terapia antiagregante en ambos grupos de estudio.
- Comparar las proporciones de otros eventos vasculares: Mortalidad de causa cardiovascular, de causa no cardiovascular y global, Accidente isquémico Transitorio (AIT) y Síndrome Isquémico Coronario (SICA) en ambos grupos de estudio durante la hospitalización.

#### *Objetivos de seguridad (eventos adversos):*

- Comparar las proporciones de eventos adversos en ambos grupos de estudio durante la hospitalización.
  - Eventos hemorrágicos intracerebrales:
    - Transformación hemorrágica sintomática
    - Hemorragia Intracerebral no relacionada a un infarto
  - Eventos hemorrágicos extracerebrales: severo, moderado, leve y asintomático
  - Eventos Hematológicos:
    - Purpura trombocitopenica, trombocitopenia, neutropenia, linfopenia y anemia.



### 3. MATERIAL Y MÉTODOS

**3.1 Tipo de estudio: Analítico:** Estudio de Cohortes retrospectivo (histórico)

**3.2 Diseño de investigación:** Observacional o no Experimental

**3.3 Universo y población a estudiar:** Pacientes con Ictus isquémica no cardioembólico que acudieron al HNDAC durante el periodo 2011-2012

**3.4 Muestra de estudio o tamaño muestral:**

*Unidad Muestral:* Pacientes con Ictus isquémico no cardioembólico que cumplieron con los criterios de inclusión y no presentaron ninguno de los criterios de exclusión, registrados en la lista de ingresos y egresos del Servicio de Neurología del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión durante el período Marzo 2011 a Febrero 2012.

*Tipo de Muestreo:* De acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión, se obtuvo los pacientes que recibieron clopidogrel o aspirina, debido a que el grupo que uso Clopidogrel fue pequeño se incluyó en el estudio a todos ellos y en el grupo que uso aspirina se realizó un muestreo aleatorio simple dando una numeración a cada paciente y escogiendo a los impares.

**Tamaño de la muestra:** Se utilizó la fórmula de tamaño muestral para comparar dos proporciones, aceptando un riesgo alfa= 0,05 y un riesgo beta= 0,20 (potencia de 80%) en un contraste unilateral, se precisan 60 sujetos en el primer grupo y 60 en el segundo para detectar una diferencia de 0,10 entre ambos. Se asume una proporción del 0,20 en uno de los grupos.

$$n = \left( \frac{z_{\alpha/2} \sqrt{2 \hat{p} \hat{q}} + z_{\beta} \sqrt{\hat{p}_1(1 - \hat{p}_1) + \hat{p}_2(1 - \hat{p}_2)}}{\Delta} \right)^2$$

### **3.5 Criterios de inclusión**

- Edad mayor de 40 años
- Ictus isquémico según los criterios de la OMS, en quien se pueda administrar la terapia dentro de 72 horas de iniciado el evento.
- Firma del consentimiento informado

### **3.6 Criterios de exclusión**

- Indicación de trombolisis (alteplase, rTPA) u otra intervención aguda en las primeras 3 horas de evolución.
- Ictus reciente con hipodensidad focal en  $\geq 33\%$  del territorio de la arteria cerebral media en la TAC inicial o un puntaje de 22 en el NIHSS.
- Causa del déficit diferente a isquemia cerebral
- Historia de hemorragia intracerebral en los 90 días previos.
- Fibrilación auricular conocida o identificada por EKG (pasada o presente)
- Enfermedad cardiaca reumática o válvula cardiaca protésica.
- SICA concomitante
- Puntaje en la escala modificada de Rankin previo  $> 3$  puntos.
- Hipertensión sostenida (sistólica  $> 220$  mm Hg o diastólica  $> 120$  mm Hg) o que no haya sido corregida
- Embarazo, lactancia o plan de embarazo durante el estudio.
- Enfermedad sistémica severa coexistente: carcinoma terminal, insuficiencia renal, cirrosis, demencia severa, psicosis.
- Anticoagulación en los 3 días previos
- Administración de antiagregantes diferentes a aspirina en las 3 semanas previas
- Historia trombocitopenia clínicamente significativa o persistente, o diátesis hemorrágica o coagulopatía.
- Historia de neutropenia clínicamente significativa o persistente.
- Endarterectomía carotídea dentro de 2 semanas
- Contraindicación clara a algún fármaco del estudio
- Expectativa de vida limitada
- Factor geográfico u otro que limite el estudio
- Participación en otro ensayo

### **3.7 Descripción de variables**

#### **3. 7. 1 Independiente:**

- Antiagregación

#### **3. 7. 2 Dependiente:**

- Recurrencia

#### **3. 7. 3 Condicionante:**

- Ictus isquémico no cardioembólico

#### **3. 7. 4 Intervinientes:**

- Resultado funcional a los 90 días
- Muerte de causa cardiovascular
- Muerte de causa no cardiovascular
- SICA
- AIT
- Hemorragia intracerebral
- Hemorragia extracerebral
- Purpura Trombótica Trombocitopenica
- Recuento de plaquetas
- Neutrófilos totales
- Linfocitos totales
- Hemoglobina

### **3.8 Operacionalización de Variables:**

#### **VARIABLE INDEPENDIENTE: Antiagregación**

- Naturaleza: cualitativa
- Forma de medición: Indirecta
- Indicadores: Según datos de la historia clínica
- Escala de medición: nominal
  - Aspirina dosis de ataque 325 mg por una semana, luego 100 mg c/d
  - Clopidogrel 75mg c/d

- Procedimiento de medición: Recolección de datos de la historia clínica.
- Expresión Final de la variable:
  - Aspirina
  - Clopidogrel
- Definición Operacional de la variable: Es la terapia antiagregante que el médico tratante decidió administrar al paciente dentro de las 72 horas de iniciado el ictus, esta fue administrada por vía oral o por sonda nasogástrica durante la hospitalización y luego prescrita de manera ambulatoria por lo menos hasta los 90 días.

**VARIABLE DEPENDIENTE: Recurrencia de Ictus isquémico**

- Naturaleza: cualitativa
- Forma de medición: indirecta
- Indicadores:
  - Clínica: nuevo déficit neurológico o variación en la escala de NIHSS mayor a 2 puntos luego de iniciado el tratamiento.
  - Imagen: TAC y/o RMN
    - TAC: imagen hipodensa en región que corresponda al nuevo déficit
    - RMN: imagen hiperintensa en T2 y FLAIR e hipointensa en T1 con hiperintensidad en secuencia de difusión e hipointensidad en CDA, en región que corresponda al nuevo déficit
- Escala de medición: nominal
- Procedimiento de medición: recolección de datos de la historia clínica.
- Expresión Final de la variable:
  - Presenta recurrencia de ictus
  - No recurrencia de ictus

- Definición Operacional de la variable: Es la ocurrencia de un nuevo déficit neurológico de causa isquémica (identificada por TAC y/o RMN difusión) que se presente dentro de los 90 días luego del inicio del ictus.

## VARIABLES INTERVINIENTES

### 1.- Resultado funcional

- Naturaleza: cuantitativa
- Forma de medición: Indirecta
- Indicadores: Escala de Rankin modificada
- Escala de medición: ordinal
- Procedimiento de medición: recolección de datos de la historia clínica.
- Expresión Final de la variable: puntaje de 0 a 6
- Definición Operacional de la variable: Es el puntaje en la escala modificada de Rankin, registrado en la historia clínica a los 90 días de iniciado el ictus.

### 2. Muerte de causa Cardiovascular:

- Naturaleza: cualitativa
- Forma de medición: Indirecta
- Indicadores:
  - Certificado de defunción
- Escala de medición: nominal
- Procedimiento de medición: recolección de datos de la causa de muerte en el certificado médico de defunción o en la historia clínica.
- Expresión Final de la variable:
  - Muerte de causa cardiovascular
  - Sobrevive
- Definición Operacional de la variable: Es la defunción del paciente por una enfermedad cardiovascular (ictus, IMA, Embolia

Pulmonar) registrado en el certificado médico de defunción o la historia clínica dentro de los 90 días del inicio del ictus.

### **3. Muerte de causa no Cardiovascular:**

- Naturaleza: cualitativa
- Forma de medición: Indirecta
- Indicadores:
  - Certificado de defunción
- Escala de medición: nominal
- Procedimiento de medición: recolección de datos de la causa de muerte en el certificado médico de defunción o en la historia clínica.
- Expresión Final de la variable:
  - Muerte de causa no cardiovascular
  - Sobrevive
- Definición Operacional de la variable: Es la defunción del paciente por una enfermedad diferente a Ictus, IMA, Embolia Pulmonar, registrada en el certificado médico de defunción o en la historia clínica dentro de los 90 días desde el inicio del ictus.

### **4. Mortalidad Global:**

- Naturaleza: cualitativa
- Forma de medición: Indirecta
- Indicadores:
  - Certificado de defunción
- Escala de medición: nominal
- Procedimiento de medición: recolección de datos de la causa de muerte en el certificado médico de defunción o en la historia clínica.
- Expresión Final de la variable:
  - Defunción
  - Sobrevive

- Definición Operacional de la variable: Es la defunción del paciente registrada en el certificado médico de defunción en la historia clínica dentro de los 90 días desde el inicio del ictus.

#### **5. Accidente Isquémico Transitorio (AIT):**

- Naturaleza: cualitativa
- Forma de medición: Indirecta
- Indicadores:
  - Clínico: Déficit neurológico transitorio con una duración menor a 1 hora de duración
  - Imagen: RMN difusión no compatible con infarto.
- Escala de medición: nominal
- Procedimiento de medición: recolección de datos de la historia clínica.
- Expresión Final de la variable:
  - Presenta AIT
  - No presenta AIT
- Definición Operacional de la variable: Es la ocurrencia de un nuevo déficit neurológico menor de una hora de duración con estudio de RMN con difusión no compatible con infarto, durante la hospitalización.

#### **6. Síndrome Isquémico Coronario Agudo (SICA):**

- Naturaleza: cualitativa
- Forma de medición: Indirecta
- Indicadores: Presencia de dos de los siguientes indicadores
  - Clínico: Dolor torácico típico anginoso
  - EKG: con signos de isquemia evaluado por un cardiólogo
  - Ecocardiograma con signos de isquemia.
  - Laboratorio: Elevación de enzimas cardíacas
    - CPK-Mb mayor de 5
    - Troponina I mayor 0.01

- Escala de medición: nominal
- Procedimiento de medición: recolección de datos de la historia clínica.
- Expresión Final de la variable:
  - Presenta SICA: para fines del estudio se considerara IMA, Angina inestable.
  - No presenta SICA
- Definición Operacional de la variable: Es la ocurrencia de dolor torácico típico anginoso (atípico o ausente en pacientes diabéticos más alguna de las siguientes (EKG con signos de isquemia, elevación de enzimas cardíacas, ecocardiograma doppler con signos de isquemia evaluado por un cardiólogo) durante la hospitalización.

## **7. Hemorragia Intracerebral:**

- Naturaleza: cualitativa
- Forma de medición: Indirecta
- Indicadores:
  - Clínico: nuevo déficit neurológico o variación en la escala de NIHSS mayor a 2 puntos.
  - Imagen: TAC cerebral que muestre hiperdensidad intracerebral compatible con sangrado intracerebral agudo.
- Escala de medición: nominal
- Procedimiento de medición: recolección de datos de la historia clínica.
- Expresión Final de la variable:
  - Presenta Hemorragia intracerebral
    - Transformación hemorrágica: presencia de hiperdensidad en área de infarto previo, dentro de los primeros 7 días del inicio de la terapia.
    - Hemorragia intracerebral no relacionada al infarto.
  - No presenta hemorragia



- Definición Operacional de la variable: Es la presencia nuevo déficit neurológico asociado a una hiperdensidad intracerebral por TAC compatible con sangrado agudo durante la hospitalización.

## 8. Hemorragia extracerebral:

- Naturaleza: cualitativa
- Forma de medición: Indirecta
- Indicadores:
  - Compromiso hemodinámico: shock hipovolémico
  - Necesidad de uso de inotrópicos u otros agentes vasoactivos
  - Necesidad de transfusión
  - Descenso en la Hemoglobina
  - Clínica: descripción de sangrado
- Escala de medición: ordinal
- Procedimiento de medición: recolección de datos de la historia clínica.
- Expresión Final de la variable:
  - Presenta hemorragia extracerebral:
    - *Severa*: que compromete la vida, presenta compromiso hemodinámico o shock hipovolémico, necesidad de soporte inotrópico u otro para mantener el gasto cardiaco, necesidad de transfusión de más de 02 paquetes globulares o descenso de más de 5 gr/L de la hemoglobina.
    - *Moderado*: necesidad de transfusión de 2 o menos paquetes globulares, descenso de menos de 5 gr/L en la hemoglobina.
    - *Leve*: sangrado que no requiere transfusión, que no causa compromiso hemodinámica, usualmente incluye hematoma, sangrado subcutáneo, sangrado en sitios de punción

- Definición Operacional de la variable: Es la presencia de cualquier sangrado extracerebral durante la, clasificándola en severo, moderado y leve.

### **9. Púrpura Trombótica Trombocitopenica (PTT):**

- Naturaleza: cualitativa
- Forma de medición: Indirecta
- Indicadores:
  - Clínica: lesiones purpúricas en la piel, sangrado de piel o mucosas.
  - Trombos hialinos en la microcirculación, lo cual causa la insuficiencia renal y síntomas neurológicos.
  - Laboratorio: Recuento de plaquetas
- Escala de medición: nominal
- Procedimiento de medición: recolección de datos de la historia clínica.
- Expresión Final de la variable:
  - Presenta PTT:
  - No PTT
- Definición Operacional de la variable: Es la aparición de lesiones purpúricas, sangrado de piel y mucosas, signos neurológicos y de insuficiencia renal debida a trombos hialinos asociados a un recuento de plaquetas  $<150 \times 10^9/L$  posterior a la administración del medicamento antiagregante.

### **10. Recuento de Plaquetas**

- Naturaleza: cuantitativa
- Forma de medición: Indirecta
- Indicadores:
  - Recuento de plaquetas en sangre venosa.
- Escala de medición: Ordinal

- Procedimiento de medición: recolección de datos de la historia clínica.
- Expresión Final de la variable:
  - Trombocitopenia:  $<150 \times 10^9/L$
  - Normal:  $150 - 450 \times 10^9/L$
- Definición Operacional de la variable: Es el recuento de plaquetas en sangre venosa, luego de iniciado el tratamiento antiagregante, durante la hospitalización.

### **11. Neutrófilos totales:**

- Naturaleza: cuantitativa
- Forma de medición: Indirecta
- Indicadores:
  - Hemograma con recuentos totales en sangre venosa.
- Escala de medición: Ordinal
- Procedimiento de medición: recolección de datos de la historia clínica.
- Expresión Final de la variable:
  - Neutropenia:  $< \text{de } 1500 \text{ neutrófilos/mm}^3$
  - Normal:  $> \text{de } 1500 \text{ neutrófilos/mm}^3$
- Definición Operacional de la variable: Es el número de neutrófilos totales en sangre venosa, luego de iniciado el tratamiento antiagregante, durante la hospitalización.

### **12. Linfocitos totales:**

- Naturaleza: cuantitativa
- Forma de medición: Indirecta
- Indicadores:
  - Hemograma con recuentos totales en sangre venosa.
- Escala de medición: Ordinal
- Procedimiento de medición: recolección de datos de la historia clínica.

- Expresión Final de la variable:
  - Linfopenia: < de 1000 linfocitos/mm<sup>3</sup>
  - Normal: > de 1000 linfocitos/mm<sup>3</sup>
- Definición Operacional de la variable: Es el número de linfocitos totales en sangre venosa, luego de iniciado el tratamiento antiagregante, durante la hospitalización.

### **13. Hemoglobina:**

- Naturaleza: cuantitativa
- Forma de medición: Indirecta
- Indicadores:
  - Hemograma de sangre venosa.
- Escala de medición: Ordinal
- Procedimiento de medición: recolección de datos de la historia clínica.
- Expresión Final de la variable:
  - Anemia: Hemoglobina <13 mg/dl
  - Normal: Hemoglobina 13-16 mg/dl
- Definición Operacional de la variable: Es la cantidad de hemoglobina en sangre venosa, luego de iniciado el tratamiento antiagregante, durante la hospitalización.

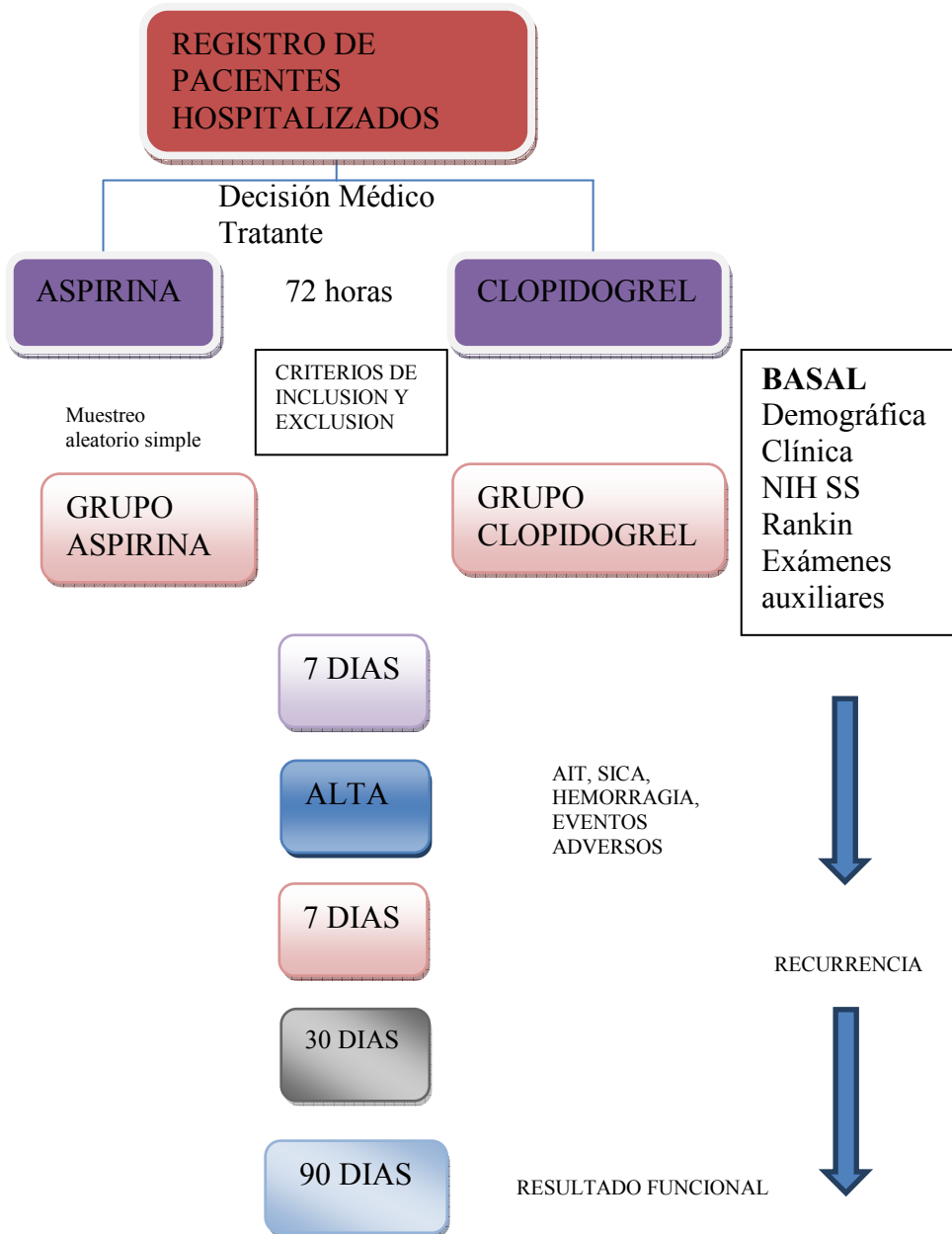
### **3.9 Tareas específicas para el logro de resultados, recolección de datos:**

1. Se obtuvo aquellos posibles participantes en el estudio del registro de ingresos y egresos del Servicio de Neurología del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión: aquel paciente que ingresó a Emergencia con un nuevo déficit neurológico con TAC cerebral que descartó hemorragia u otra causa diferente a la isquémica, durante el período Marzo 2011- Febrero 2012.
2. El equipo investigador no influenció en la decisión del médico tratante sobre el tipo de terapia antiagregante que indicar a cada paciente.
3. Se obtuvo los datos de la primera evaluación con los criterios de inclusión y exclusión del estudio.
4. Se obtuvo los datos de la evaluación clínica basal con los siguientes datos:
  - a. Código del paciente.
  - b. Código de la terapia.
  - c. Filiación.
  - d. Estado basal de acuerdo a la escala de Rankin
  - e. Antecedentes: Factores de riesgo vascular:
    - i. HTA:
    - ii. DM2:
    - iii. Hipercolesterolemia:
    - iv. Obesidad:
    - v. Apnea del sueño:
    - vi. Proceso infeccioso en las dos semanas previas:
    - vii. Consumo de alcohol
    - viii. Consumo de cocaína
    - ix. Terapia de reemplazo hormonal
  - f. Enfermedad actual:
    - i. Tiempo de inicio de síntomas en horas, en caso de que el cuadro se haya presentado al despertar, se consideró a partir de la hora en que se vio por última vez sin síntomas.
    - ii. Síntomas principales.

- g. Examen físico realizado por un Medico
    - i. Presión arterial
    - ii. Pulso
    - iii. Frecuencia respiratoria
    - iv. Saturación de O2
    - v. Temperatura
    - vi. IMC
    - vii. Examen general: precisando soplos cervicales, soplos cardiacos, arritmias.
    - viii. Examen Neurológico: de acuerdo a la escala de NIHSS realizado en el Servicio de Neurología.
  - h. Apoyo diagnostico
    - i. TAC cerebral informada por radiólogo
    - ii. RMN con Difusión: informada por un radiólogo
    - iii. EKG evaluado por medico cardiólogo
    - iv. Ecografía Doppler Carotideo informado por un Radiólogo
    - v. Ecocardiograma evaluado por un cardiólogo
    - vi. Perfil hematológico:
      - 1. Hemoglobina y constantes
      - 2. Leucocitos y diferenciales absolutas
      - 3. Recuento de plaquetas
    - vii. Perfil de coagulación
    - viii. Perfil hepático
    - ix. Perfil Lipídico
5. Se obtuvo los datos sobre la administración de una de las terapias antiagregantes de acuerdo a la decisión del médico tratante, la cual fue administrada por el personal de enfermería, durante la hospitalización y luego del alta prescrita por el médico tratante.
6. El manejo del ictus se realizó de acuerdo a la guía clínica del hospital, con la única diferencia en la antiagregación, la cual fue decidida por el médico tratante.
- a. Hidratación para mantener diuresis adecuada
  - b. Estatinas: atorvastatina 80 mg c/día por 7 días.

- c. Manejo de presión arterial si presión sistólica >220 mm Hg o diastólica >120 mm Hg
  - d. Paracetamol 1 gr si Temperatura > 38° C
  - e. O2 por cánula binasal si Sat O2 < 92%
  - f. Cabecera a 30 grados
7. Se obtuvo los datos de la evolución durante la hospitalización:
- a. Examen general con funciones vitales:
  - b. Escala de NIHSS: para determinar un AIT o un nuevo Ictus.
  - c. Hemorragia intra o extracerebral
  - d. Síndrome isquémico Coronario Agudo
  - e. Hemograma de control a los 7 días de ingreso.
8. Se registró al alta:
- a. NIHSS
  - b. Puntaje en la escala de Rankin Modificado
9. Se obtuvo los datos de la evaluación por consultorio externo a los 7, 30 y 90 días. En caso de no acudir a su control, se contactó vía telefónica y posteriormente se realizó una visita domiciliaria para realizar la evaluación y/o registro de la causa de defunción de acuerdo al certificado médico de defunción. En las evaluaciones se realizó:
- a. Indagación sobre nuevo ictus isquémico durante el periodo de control
  - b. NIHSS actual
  - c. Rankin modificado (solo a los 90 días)
10. Se realizó el análisis estadístico de los datos, con el código del tratamiento antiagregante, con la ayuda de un estadístico.
11. Se elaboró el informe del trabajo con la discusión y conclusiones.

**Grafico 1. Esquema de trabajo**





### **3.10 Procesamiento de datos**

La información de datos fue recogida mediante el instrumento de recolección de datos elaborado a manera de lista de chequeo a partir de la historia clínica correspondiente. La información obtenida del instrumento de recolección fue llevada a una base de datos procesada en la Hoja de Cálculo de Microsoft Excel. El procesamiento de los datos se llevó a cabo como la hoja de cálculo y el software IBM SPSS Statistics 20.

Se realizó un análisis descriptivo de las variables no intervinientes (características basales) con medidas de tendencia central: frecuencias, porcentajes, medias, desviación estándar y se compararon ambos grupos, se utilizó la prueba de Chi cuadrado para determinar la significancia estadística, los resultados fueron expresados en tablas.

Para el objetivo principal, en primer lugar se calculó las proporciones en cada grupo, luego se aplicó la prueba de Chi cuadrado utilizando un  $p < 0.05$  como significativo, con un Intervalo de Confianza de 95%. Se realizó una tabla de contingencia para determinar el riesgo relativo, reducción del riesgo relativo, reducción del riesgo absoluto y número de pacientes a tratar, los resultados se expresaron en tablas.

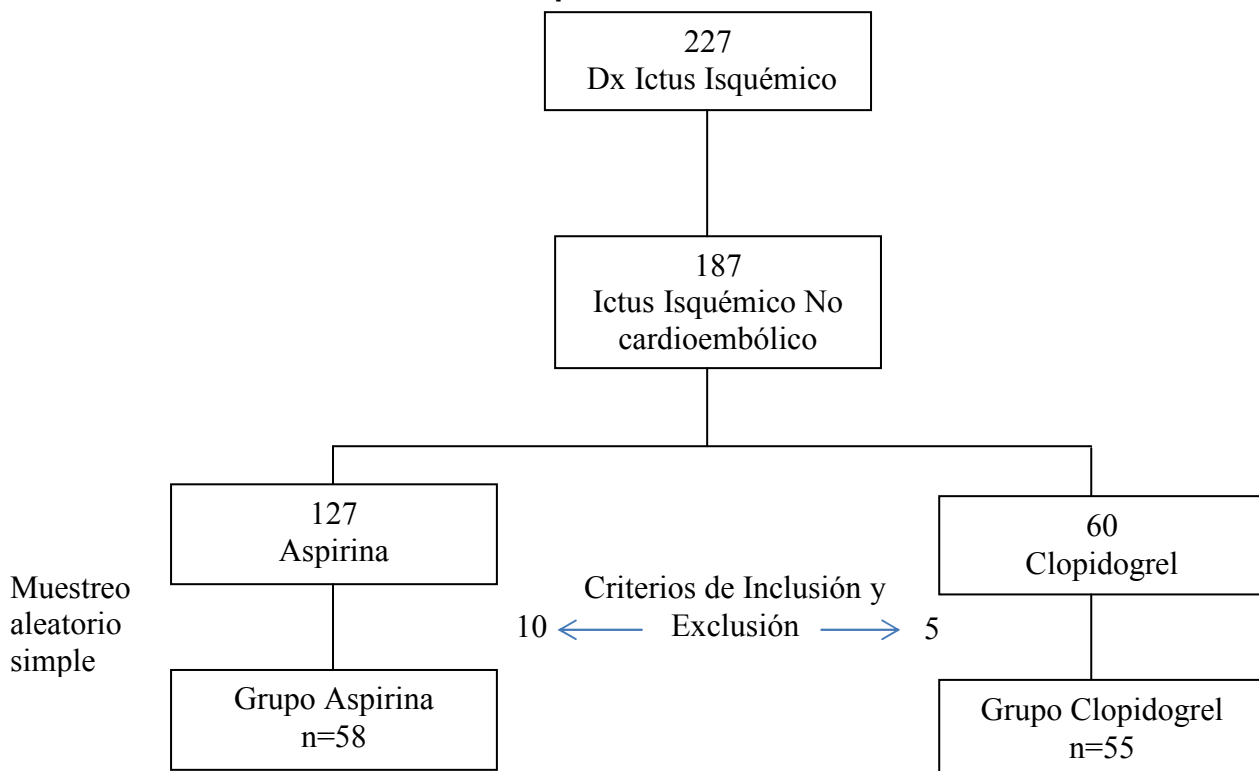
Para el resto de variables, se calculó las proporciones en cada grupo, luego se aplicó la prueba Chi cuadrado para las variables cualitativas T de Student para las cuantitativas para determinar la significancia estadística, para algunas variables se realizó una tabla de contingencia para determinar el riesgo relativo correspondiente.

#### 4. RESULTADOS:

De Marzo 2011 a Febrero 2012 en el Servicio de Neurología del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, 227 pacientes presentaron el diagnóstico de Enfermedad Cerebrovascular isquémica (Ictus) al momento del alta, de los cuales 187 presentaron un cuadro no cardioembólico. Los pacientes fueron elegibles para incluirlos en el estudio si hubiesen presentado Ictus isquémico no cardioembólico y haber recibido la terapia antiagregante (aspirina o clopidogrel) dentro de las primeras 72 horas del inicio del evento. Quince pacientes no fueron incluidos debido a que presentaron algún criterio de exclusión (10 con aspirina y 5 con clopidogrel). Nosotros consideramos Ictus no cardioembólico a cualquiera que no cumpla los criterios de Cardioembolismo de la clasificación TOAST.[23] De los 117 pacientes elegibles que habían usado aspirina, se realizó un muestreo aleatorio simple (se les asignó un número y se incluyó a los números impares) con lo que se incluyó a 58 pacientes que recibieron aspirina (se realizó un muestreo aleatorio de 117 elegibles) y 55 clopidogrel en cada grupo. (Gráfico 2)

El protocolo fue aprobado previamente por el Comité de Ética y la oficina de capacitación y Docencia del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión

**Gráfico 2. Distribución de pacientes.**



Las tablas 1, 2, 3, 4 describen las principales características de ambos grupos. No hubo imbalance de dichas características entre ambos grupos. La tabla 5 describe la evolución de ambos grupos.

**Tabla 1. Características Demográficas basales**

<b>Características</b>	<b>Aspirina (n=58)</b>	<b>Clopidogrel (n=55)</b>	<b>Total (n=113)</b>	<b>p</b>
Edad, media $\pm$ DE (Min-Max)	67.95 $\pm$ 12.5 (42-92)	67.76 $\pm$ 8.6 (42-80)	67.86 $\pm$ 10.7 (42-92)	0.058
Género Masculino, n (%)	29 (50%)	35 (63%)	64 (43%)	0.144
Género Femenino, n (%)	29 (50%)	20 (37%)	49 (57%)	0.144

DE: Desviación estándar

**Tabla 2. Antecedentes**

	<b>Aspirina (n=58)</b>	<b>Clopidogrel (n=55)</b>	<b>Total (n=113)</b>	<b>p</b>
HTA, n (%)	38 (65.5%)	35 (63.6%)	73 (64.6%)	0.83
DM2, n (%)	11 (19.0%)	17 (30.9%)	28 (24.8%)	0.14
Dislipidemia, n (%)	34 (58.65)	29 (52.7%)	63 (55.8%)	0.52
Alcohol, n (%)	2 (3.4%)	4 (7.3)	6 (5.3%)	0.36
Tabaco, n (%)	7 (12.1%)	6 (10.9%)	13 (11.5%)	0.84
Drogas, n (%)	2 (3.4%)	0	2 (1.8%)	0.16

**Tabla 3. Características Clínicas basales**

	<b>Aspirina (n=58)</b>	<b>Clopidogrel (n=55)</b>	<b>Total (n=113)</b>	<b>p</b>
Tiempo de Enfermedad , media ±DE (Min-Max)	30.83±25.2 (1-72)	29.82±20.3 (2-72)	30.34±22.8 (1-72)	0.81
Sintomatología				
Déficit Motor, %	74%	70%	72%	
Disartria %	22%	26%	24%	
Ataxia %	17%	21%	19%	
Alteración de conciencia %	5%	4%	5%	
Afasia %	7%	0%	4%	
Cefalea %	7%	4%	6%	
Vértigo %	2%	9%	5%	
Movimientos involuntarios %	2%	4%	3%	
Parestesias %	2%	4%	3%	
Déficit neurológico al ingreso (NIHSS)	6.6±3	7.1±3	6.8±3	0.22
PAS al ingreso mmHg, media±DE (Min-Max)	156±25 (100-220)	156±21 (130-200)	156±23 (100-220)	0.16
PAD al ingreso mmHg, media±DE (Min-Max)	88±14 (60-130)	89±11 (70-110)	88.5±13 (60-130)	0.25
PAM al ingreso mmHg, media±DE (Min-Max)	111±16 (73-153)	111±13 (90-133)	111±14 (73-153)	0.13

PAS: Presión Arterial Sistólica, PAD: Presión Arterial Diastólica, PAM: Presión Arterial Media

**Tabla 4. Exámenes Auxiliares basales**

<b>Exámenes Auxiliares</b>	<b>Aspirina (n=58)</b>	<b>Clopidogrel (n=55)</b>	<b>Total (n=113)</b>	<b>p</b>
Signos Topográficos al ingreso n (%)	30 (51.7%)	24 (43.6%)	54 (47.8%)	0.39
RMN* n (%)	10 (17.2%)	19 (34.5%)	29 (25.7%)	
EKG alterado al ingreso, n (%)	4 (6.9%)	4 (7.3%)	8 (7.1%)	0.93
Hemograma Alterado al ingreso, n (%)	29 (50%)	32 (58.2%)	61 (54%)	0.38
Leucocitos x mm <sup>3</sup> , media±DE	8274±2211	8974±2859	8615±2560	0.15
Neutrófilos x mm <sup>3</sup> , media±DE	5522±2252	5967±2677	5739±2467	0.34
Linfocitos x mm <sup>3</sup> , media±DE	2056±698	2044±676	2050±684	0.93
Hemoglobina mg/dl, media±DE	13.45±1.5	13.40±1.7	13.42±1.6	0.86
Hematocrito, media±DE	39.5±4.2	39.1±4.8	39.3±4.5	0.59
Plaquetas x mm <sup>3</sup> en miles, media±DE	254.9±66	244.8±67	249.9±66	0.43

Perfil Hepático alterado, n (%)	36 (62.1%)	25 (45.5%)	61 (54%)	0.07
TGO(AST) mg/dl, media±DE	29.8±25	26.1±15	28.1±21	0.35
TGP (ALT) mg/dl, media±DE	34.1±33	27.4±14	30.8±26	0.17
Bilirrubina total mg/dl, media±DE	0.67±0.3	0.71±0.2	0.69±0.3	0.42
Fosfatasa Alcalina mg/dl, media±DE	255±134	228±101	242±119	0.23
Proteína mg/dl, media±DE	6.9±0.6	6.8±0.5	6.9±0.6	0.91
Albumina mg/dl, media±DE	3.9±0.5	3.8±0.4	3.9±0.4	0.91
Perfil de Coagulación Alterado, n (%)	37 (63.8%)	33 (60%)	70 (61.9%)	0.67
Tp en seg, media±DE	13.1±0.9	13±0.6	13±0.8	0.91
INR, media±DE	1.04±0.07	1.04±0.04	1.04±0.06	0.87
Fibrinógeno mg/dl, media±DE	438±102	412±71	425±89	0.12
Perfil Lipídico Alterado, n (%)	35 (60.3%)	39 (70.9%)	74 (65.5%)	0.23
Triglicéridos mg/dl, media±DE	126±79	109±51	118±67	0.17
Colesterol total mg/dl, media±DE	158±43	148±33	153±39	0.18
HDL mg/dl, media±DE	36±8	35±6	36±8	0.44
LDL mg/dl, media±DE	95±38	91±36	93±37	0.57
HDL<35 mg/dl, n (%)	27 (46.6%)	33 (60%)	60 (53.1%)	0.15
LDL>130 mg/dl, n (%)	9 (15.5%)	7 (12.7%)	16 (14.2%)	0.67
Ecocardiograma				
Normal, n (%)	4 (12.5%)	2 (8.7%)	6 (10.9%)	0.33
Anormal, n (%)	28 (87.5%)	21 (91.3%)	49 (89.1%)	
No se realizó, n (%)	26 (44.8%)	32 (58.2%)	58 (51.3%)	
Ecografía Doppler Carotidea				
Normal, n (%)	6 (16.6%)	4 (11.8%)	10 (14.3%)	0.84
Anormal, n (%)	30 (83.3%)	30 (88.2%)	60 (85.7%)	
No se realizó, n (%)	22 (37.9%)	21 (38.2%)	43 (38.1%)	

EKG: Electrocardiograma, TGO: Transaminasa Glutámico Oxalacética, TGP: Transaminasa Glutámico Pirúvica, NIHSS: Escala de Stroke del Instituto Nacional de salud (siglas en inglés)

\*Según la guía clínica del Hospital solo se solicita RMN a aquellos pacientes donde haya duda diagnóstica.

**Tabla 5. Evolución**

	<b>Aspirina (n=58)</b>	<b>Clopidogrel (n=55)</b>	<b>Total (n=113)</b>	<b>p</b>
Déficit Neurológico al Alta (NIHSS)	5.3±2.7	5.2±2.8	5.3±2.8	0.10
Discapacidad, Rankin al alta	3.5±0.8	3.42±1	3.46±0.9	0.64
Déficit Neurológico a los 7 días	5.2±2.7	5.2±2.8	5.25	0.14
Déficit Neurológico a los 30 días	4.9±2.6	4.4±2	4.6±2.3	0.26
Déficit Neurológico a los 90 días	3.8±2.8	3.4±2.2	3.6±2.5	0.58

\* No se puede calcular el déficit neurológico luego de la muerte de algún paciente.

## RESULTADO PRINCIPAL

### RECURRENCIA DE ICTUS ISQUEMICO SEGÚN ANTIAGREGACIÓN

La tabla 6 muestra el análisis del objetivo principal, considerando el total de los pacientes 8 (7.1%) presentaron un nuevo ictus isquémico, ninguno de ellos fatal, durante los 90 días luego del evento agudo.

Comparado con aspirina el grupo que recibió clopidogrel presentó un número menor de recurrencias [3 (5.5%) vs 5 (8.6%), RR: 0,63 IC 95% [0,16 a 2,52], p=0.51] pero estadísticamente no significativo.

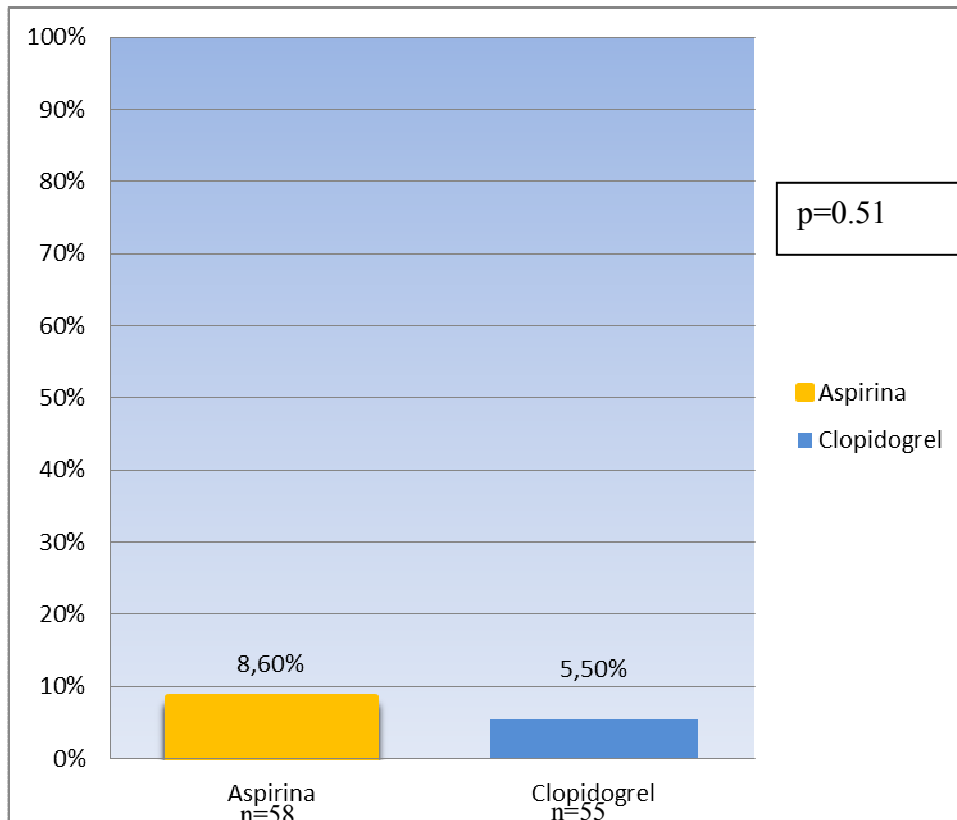
**Tabla 6. Recurrencia de acuerdo a grupo de antiagregación**

	Recurrencia	No Recurrencia	Total
<b>Clopidogrel</b>	3 (5.5%)	52 (94.5%)	55
<b>Aspirina</b>	5 (8.6%)	53 (91.4%)	58
<b>Total</b>	8 (7.1%)		

p=0.51

<b>Reducción del Riesgo Absoluto:</b>	0,0317	CI:	-0,0742	a	0,1381
<b>Riesgo Relativo:</b>	0,6327	CI:	0,1587	a	2,5226
<b>Reducción del Riesgo Relativo:</b>	0,3673	CI:	-1,5226	a	0,8413

**Gráfico 3. Recurrencia de Ictus Isquémico**



## OBJETIVOS SECUNDARIOS

### 1. RESULTADO FUNCIONAL: ESCALA DE RANKIN A LOS 90 DÍAS

El resultado funcional de todos los pacientes, valorado de acuerdo al puntaje en la escala modificada de Rankin a los 90 días, fue de 2.36 en promedio.

Comparado con aspirina el grupo que recibió clopidogrel tuvo un puntaje ligeramente menor (2.22vs 2.50  $p=0.55$ ) pero estadísticamente no significativo. (Tabla7) El grupo que recibió clopidogrel tuvo un porcentaje menor de pacientes con un buen resultado funcional (Rankin < 3 puntos) [29 (52.7%) vs 34 (58.6%) RR: 0,89 IC 95% [0,64 a 1.25],  $p=0.52$ ] siendo este resultado estadísticamente no significativo. (Tabla 8).

**Tabla 7. Promedio de Puntaje en la escala de Rankin a los 90 días**

	Rankin a los 90 días	p
<b>Clopidogrel</b> , media±DE	<b>2.22±1.43</b>	0.55
<b>Aspirina</b> , media±DE	<b>2.50±1.54</b>	
<b>Todos los pacientes</b> , media±DE	<b>2.36±1.5</b>	

**Tabla 8. Pacientes con un Rankin<3 de acuerdo a grupo de antiagregación**

	Rankin <3 pts	Rankin > 3 pts	Total
<b>Clopidogrel</b>	29 (52.7%)	26 (47.3%)	55
<b>Aspirina</b>	34 (58.6%)	24 (41.4%)	58
<b>Total</b>	63 (55.8%)		

p=0.52

En las tabla 9 y 10 se describen las frecuencias relativas de los puntajes de Rankin a los 7 y 90 días respectivamente. No se observan diferencias estadísticamente significativas en ambos casos.

**Tabla 9. Puntaje en la escala Modificada de Rankin a los 7 días**

Puntaje de Rankin n (%)	Clopidogrel (n=55)	Aspirina (n=58)	p
0 Ausencia de Síntomas	0	0	0.43
1 Síntomas leves	0	1(1.7%)	
2 Incapacidad Leve	12 (21.8%)	7 (12.1%)	
3 Incapacidad Moderada	14 (25.5%)	20 (34.5%)	
4 Incapacidad Moderada-Severa	21 (38.2%)	24 (41.4%)	
5 Incapacidad severa	8 (14.5%)	6 (10.3%)	
6 Muerte	0	0	

**Tabla 10. Puntaje en la escala Modificada de Rankin a los 90 días**

Puntaje de Rankin n (%)	Clopidogrel (n=55)	Aspirina (n=58)	p
0 Ausencia de Síntomas	5 (9.1%)	3 (5.2%)	0.55
1 Síntomas leves	16 (29.1%)	16 (27.6%)	
2 Incapacidad Leve	10 (18.2%)	13 (22.4%)	
3 Incapacidad Moderada	14 (25.5%)	9 (15.5%)	
4 Incapacidad Moderada-Severa	8 (14.5%)	12 (20.7%)	
5 Incapacidad severa	0	2 (3.4%)	
6 Muerte	2 (3.6%)	3 (5.2%)	

En el Grafico 4, se compara los puntajes en la escala modificada de Rankin a los 7 y 90 días.

**Grafico 4. Puntaje en la Escala de modificada de Rankin a los 7 y 90 días**





## 2. MUERTE DE CAUSA CARDIOVASCULAR

Ningún paciente en el grupo que recibió Clopidogrel falleció debido a una causa cardiovascular frente a 2 en el grupo que recibió Aspirina [0 vs 2 (3.4%) p=0.16] siendo este resultado estadísticamente no significativo (Tabla 11) El diagnóstico de muerte fue Infarto Agudo de Miocardio extenso en ambos casos.

**Tabla 11. Mortalidad de causa Cardiovascular de acuerdo a grupo de antiagregación**

	<b>Muerte</b>	<b>Sobrevive</b>	<b>Total</b>
<b>Clopidogrel</b>	0	55 (100%)	55
<b>Aspirina</b>	2 (3.4%)	56 (96.6%)	58
<b>Total</b>	2 (1.8%)		

p=0.16

## 3. MUERTE DE CAUSA NO CARDIOVASCULAR

Dos pacientes que recibieron Clopidogrel fallecieron por una causa no cardiovascular frente a uno en el grupo que recibió Aspirina [2 (3.6%) vs 1 (1.7%) RR:2.11 IC 95% [0.19-22.6], p=0.52], siendo este resultado estadísticamente no significativo. (Tabla 12) El diagnóstico de muerte en todos los casos fue sepsis complicada.

**Tabla 12. Mortalidad de causa NO Cardiovascular de acuerdo a grupo de antiagregación**

	<b>Muerte</b>	<b>Sobrevive</b>	<b>Total</b>
<b>Clopidogrel</b>	2 (3.6%)	53 (96.4%)	55
<b>Aspirina</b>	1 (1.7%)	57 (98.3%)	58
<b>Total</b>	3 (2.7%)		

p=0.52

## 4. MORTALIDAD GLOBAL

De todos los pacientes cinco (4.4%) fallecieron durante los 90 días de observación del estudio. En el grupo que recibió clopidogrel la mortalidad fue ligeramente menor [2 (3.6%) vs 3 (5.2%) RR: 0,70 IC 95% [0,12-4,04], p=0.69] siendo este resultado estadísticamente no significativo. (Tabla 13)

**Tabla 13. Mortalidad Global de acuerdo a grupo de antiagregación**

	<b>Muerte</b>	<b>Sobrevive</b>	<b>Total</b>
<b>Clopidogrel</b>	2 (3.6%)	53 (96.4%)	55
<b>Aspirina</b>	3 (5.2%)	55 (94.8%)	58
<b>Total</b>	5 (4.4%)		

p=0.69

## 5. ACCIDENTE ISQUEMICO TRANSITORIO (AIT)

De todos los pacientes 5 (4.4%) pacientes en presentaron un Accidente Isquémico Transitorio (AIT) durante la hospitalización.

En el grupo que recibió clopidogrel este porcentaje fue ligeramente menor [2 (3.6%) vs 3 (5.2%) RR: 0,70 IC 95% [0,12-4,04], p=0.69] siendo este resultado estadísticamente no significativo. (Tabla 14)

**Tabla 14. Accidente isquémico Transitorio de acuerdo a grupo de antiagregación**

	<b>AIT</b>	<b>No presenta</b>	<b>Total</b>
<b>Clopidogrel</b>	2 (3.6%)	53 (96.4%)	55
<b>Aspirina</b>	3 (5.2%)	55 (94.8%)	58
<b>Total</b>	5 (4.4%)		

p=0.69

## 6. SINDROME ISQUEMICO CORONARIO AGUDO (SICA)

Durante la hospitalización ningún paciente que recibió clopidogrel presentó un Síndrome isquémico coronario agudo frente a uno en el grupo que recibió Aspirina [0 vs 1 (1.7%) p=0.32], siendo este resultado estadísticamente no significativo. (Tabla 15)

**Tabla 15. Síndrome Coronario Agudo de acuerdo a grupo de antiagregación**

	<b>SICA</b>	<b>No presenta</b>	<b>Total</b>
<b>Clopidogrel</b>	0	54	55
<b>Aspirina</b>	1 (1.7%)	57	58
<b>Total</b>	1 (0.9%)		

p=0.32

## OBJETIVOS DE SEGURIDAD: EVENTOS ADVERSOS

### 7. HEMORRAGIA INTRACEREBRAL

Ningún paciente del grupo que recibió clopidogrel presentó hemorragia intracerebral durante la hospitalización frente a uno del grupo que recibió Aspirina menor [0 vs 1 (1.7%) p=0.32] siendo este resultado estadísticamente no significativo, (Tabla 16) dicha hemorragia fue una transformación hemorrágica sintomática del infarto cerebral demostrada por TAC.

**Tabla 16. Hemorragia Intracerebral de acuerdo a grupo de antiagregación**

			Total
<b>Clopidogrel</b>	0	54	55
<b>Aspirina</b>	1 (1.7%)	57	58
<b>Total</b>	1 (0.9%)		

p=0.32

### 8. HEMORRAGIA EXTRACEREBRAL

En ambos grupos 4 pacientes presentaron hemorragia extracerebral durante la hospitalización [4 (7.3%) vs 4 (6.9%) RR: 1.05 IC 95% [0.27-4.01], p=0.93] Tabla (17). Un paciente del grupo que recibió Aspirina presentó una Hemorragia extracerebral moderada (recibió menos de 2 paquetes globulares), el resto presentó hemorragias leves. (Tabla 18) Un paciente del grupo que recibió Aspirina presentó hemorragia intracerebral y extracerebral.

**Tabla 17. Hemorragia Extracerebral de acuerdo a grupo de antiagregación**

			Total
<b>Clopidogrel</b>	4 (7.3%)	51	55
<b>Aspirina</b>	4 (6.9%)	54	58
<b>Total</b>	8 (7.1%)		

p=0.93

**Tabla 18. Frecuencia relativa de Hemorragia Extracerebral**

	Aspirina (n=58)	Clopidogrel (n=55)	Total (n=113)	p
<b>Hemorragia Intracerebral</b>	1 (1.7%)	0	1 (0.9%)	0.32
<b>Hemorragia Extracerebral</b>	4 (6.9%)	4 (7.3%)	8 (7.1%)	0.93
<b>HDA</b>	1 (1.7%)	4 (7.3%)	5 (4.4%)	0.15
<b>Hematuria leve</b>	2 (3.4%)	0	2 (1.7%)	
<b>HDB leve</b>	1 (1.7%)	0	1 (0.8%)	

HDA: Hemorragia Digestiva Alta, HDB: Hemorragia Digestiva Baja.

### 9. PURPURA TROMBOTICA TROMBOCITOPENICA

Ningún paciente presentó purpura trombótica trombocitopenica.

## 10. RECUENTO DE PLAQUETAS

Tres pacientes luego de iniciado la aspirina presentaron trombocitopenia durante la hospitalización frente a ninguno en el grupo de Clopidogrel. Resultado estadísticamente no significativo. (Tabla 19)

**Tabla 19. Recuento de Plaquetas de acuerdo a grupo de antiagregación**

	<b>Aspirina (n=58)</b>	<b>Clopidogrel (n=55)</b>	<b>Total (n=113)</b>	p
Trombocitopenia	3 (5.2%)	0	3	0.13
Normal	55 (94.8%)	55 (100%)	111 (97.3%)	

## 11. NEUTROFILOS TOTALES

Durante la hospitalización, todos los pacientes presentaron un número total de neutrófilos dentro de límites normales (> de 1500 neutrófilos/mm<sup>3</sup>) en sangre venosa luego de iniciada la antiagregación.

## 12. LINFOCITOS TOTALES

Durante la hospitalización el grupo que recibió Clopidogrel presentó menos linfopenia 2 (3.6%) vs 5 (8.6%) p=0.24, siendo estadísticamente no significativo. (Tabla 20)

**Tabla 20. Linfocitos totales de acuerdo a grupo de antiagregación**

	<b>Aspirina (n=58)</b>	<b>Clopidogrel (n=55)</b>	<b>Total (n=113)</b>	p
Linfopenia	5 (8.6%)	2 (3.6%)	7 (6.2%)	0.24
Normal	55 (91.4%)	53 (96.4%)	106 (93.8%)	

## 13. HEMOGLOBINA

Durante la hospitalización el grupo que recibió Clopidogrel presentó más anemia 2 (3.6%) vs 1 (1.7%) p=0.48, siendo estadísticamente no significativo. (Tabla 21)

**Tabla 21. Hemoglobina de acuerdo a grupo de antiagregación**

	<b>Aspirina (n=58)</b>	<b>Clopidogrel (n=55)</b>	<b>Total (n=113)</b>	p
Anemia	1 (1.7%)	2 (3.6%)	3 (2.7%)	0.48
Normal	57 (98.3%)	53 (96.4%)	110 (97.3 %)	

## EVENTOS ADVERSOS SEGÚN CATEGORIAS

Catorce pacientes (12.4%) presentaron algún evento adverso (incluyendo al hemorragia intra y extracerebral) durante la hospitalización. En el grupo que recibió Clopidogrel este porcentaje fue ligeramente menor [6 (10.9%) vs 8 (13.8%) con un RR: 0,79 IC 95% [0,29-2,13],  $p=0.64$ ] siendo este resultado estadísticamente no significativo. (Tabla 22)

**Tabla 22. Todos los eventos adversos de acuerdo a grupo de antiagregación**

	Evento adverso	No presentó	Total
<b>Clopidogrel</b>	6 (10.9%)	49	55
<b>Aspirina</b>	8 (13.8%)	50	58
<b>Total</b>	14 (12.4%)		

$p=0.64$

Ocho pacientes (7.1%) presentaron alguna hemorragia durante la hospitalización. En el grupo que recibió Clopidogrel este porcentaje fue ligeramente menor [3 (5.5%) vs 5 (8.6%) con un RR: 0,63 IC 95% [0,15-2,52],  $p=0.51$ ] siendo este resultado estadísticamente no significativo. (Tabla 23)

**Tabla 23. Hemorragia Global de acuerdo a grupo de antiagregación**

			Total
<b>Clopidogrel</b>	3 (5.5%)	51	55
<b>Aspirina</b>	5 (8.6%)	54	58
<b>Total</b>	8 (7.1%)		

$p=0.51$

\*Un paciente del grupo Aspirina presentó hemorragia intracerebral y extracerebral

Considerando solo los eventos adversos hematológicos el grupo que recibió Clopidogrel presentó un porcentaje menor [2 (3.6%) vs 6 (10.3%) con un RR: 0,35 IC 95% [0,07-1.66],  $p=0.16$ ] siendo este resultado estadísticamente no significativo. (Tabla 23)

**Tabla 23. Eventos adversos hematológicos de acuerdo a grupo de antiagregación**

	Evento adverso	No presentó	Total
<b>Clopidogrel</b>	2 (3.6%)	53	55
<b>Aspirina</b>	6 (10.3%)		58
<b>Total</b>	8 (7.1%)		

$p=0.16$

## 5. DISCUSION DE RESULTADOS

Este es uno de los pocos estudios que compara retrospectivamente Aspirina vs Clopidogrel en la fase aguda (durante las primeras 72 horas) de ictus isquémico. Fue un estudio observacional, no interviniendo sobre la decisión del médico tratante sobre que antiagregación prescribir a cada paciente. En comparación con aspirina, el grupo que recibió clopidogrel tuvo una menor recurrencia a los 90 días, pero no mostro beneficio estadísticamente significativo (objetivo principal). Tampoco hubo beneficio estadísticamente significativo en el resultado funcional, mortalidad cardiovascular, mortalidad de cualquier causa, Accidentes Isquémicos transitorios, Síndromes Isquémicos Coronarios Agudos, Hemorragia intra y extracerebral ni en los eventos adversos (objetivos secundarios).

En la mayoría de nuestros pacientes, una reducción de nuevos eventos cerebrovasculares fue observada en el grupo que utilizó Clopidogrel, sin embargo las diferencias no fueron significativas, El riesgo de recurrencia en los que recibieron clopidogrel fue menor ( riesgo relativo:0,63 IC 95% [0,16 a 2,52],  $p=0.51$ ) y la reducción del riesgo relativo en favor de Clopidogrel fue de 36% (5.5% vs 8.6%) lo cual es mucho mayor que estudios previos, CAPRIE (8.7%)[21], MATH (6.4%)[18]CHARISMA (7%)[19]y similar a estudios como CARESS (40%)[28] y CLAIR[29]. En estos dos últimos estudios se demostró que la combinación clopidogrel mas aspirina comparada con aspirina sola presenta una menor proporción de embolización a partir de ateromatosis carotidea que produce estenosis significativa, presentando seguridad en su uso [28, 29] sin embargo por su diseño no evaluaron directamente la recurrencia de un ictus. Algunos estudios [15, 17] muestran que el uso de aspirina más clopidogrel es efectivo en disminuir la mortalidad y recurrencia luego de un infarto agudo de miocardio, perola doble antiagregación (Clopidogrel mas Aspirina) presenta un riesgo de sangrado demasiado alto para evidenciar similar beneficio en pacientes con ictus, demostrado en los estudios MATCH y CHARISMA[18, 19] y en los datos preliminares de un estudio reciente[47] por lo que no está recomendado por las guías de práctica clínica.[3-6, 8, 48, 49]El estudio FASTER compara clopidogrel vs aspirina más clopidogrel y

simvastatina en las primeras 24 horas [25] pero fue terminado abruptamente por no poder recolectar más pacientes pues el uso de estatinas previas al estudio fue un criterio de exclusión, los datos de dicho estudio mostraron cierto beneficio a pesar del riesgo de sangrado incrementado. No hay estudios que comparen aspirina vs clopidogrel directamente en la fase aguda, por lo que nuestros resultados si bien no significativos, son importantes, pues muchos de los pacientes con ictus presentan varios factores de riesgo cardiovascular y si el clopidogrel presenta un beneficio aunque sea leve, debiera tenerse en cuenta, más aun si no hay diferencias en el riesgo de sangrado. (3 (5.5%) vs 5 (8.6%) con un RR: 0,63 IC 95% [0,15-2,52], p=0.51)

En los pacientes que presentan un ictus isquémico y estenosis carotídea documentada menor del 50% la antiagregación está recomendada, [3] en aquellos con una estenosis mayor del 70% se ha demostrado claramente el beneficio de la cirugía [50, 51] pero debe realizarse por un cirujano que tenga una morbi-mortalidad menor del 6% [3], la anticoagulación no está recomendada [3, 8] Debido a que no contamos con un Servicio de Cirugía Cardiovascular que tenga menos de 6% de morbimortalidad, nuestra única arma terapéutica resulta la antiagregación para todos los pacientes con estenosis carotídea. En nuestros pacientes se documentó ateromatosis carotídea o del sistema vertebro basilar en un porcentaje similar en ambos grupos (Clopidogrel: 83.3%, Aspirina:88.2%) mostrando una alta proporción de ateromatosis carotídea, aunque por motivos económicos solo se realizó una ecografía doppler en 72.1% de los pacientes que recibieron Clopidogrel y 71.8% con Aspirina, por motivos de disponibilidad no usamos doppler transcraneal para demostrar si los pacientes presentan microembolos, como se realizan en algunos estudios.[28, 29]

Los pacientes recibieron tratamiento farmacológico de acuerdo a la evidencia actual, con un uso frecuente de estatinas, IECAs y las recomendaciones establecidas por las guías de práctica clínica internacionales y la del propio hospital. [3-7, 30, 48, 49] Ocho pacientes (7.1%) presentaron un nuevo ictus en los 90 días del evento (recurrencia) lo cual es similar a estudios previos como el estudio EXPRESS[27], MATCH[18] y mayor que estudios

como CHARISMA[52], CARESS[28], CLAIR [29] y PROFESS[26] donde la recurrencia fue cercana al 2%. La potencia calculada para nuestro estudio fue para detectar una diferencia de 10%, por lo que el número de pacientes fue pequeño para detectar dicha diferencia. Se excluyó de inicio a aquellos con cuadros graves, mediante los criterios de exclusión (hipodensidad focal en  $\geq 33\%$  del territorio de la arteria cerebral media en la TAC inicial o un puntaje de 22 en el NIHSS) dichos criterios son similares a otros estudios, CARES[28], CLAIR.[29] El déficit neurológico de nuestros pacientes fue de 5.25 en promedio (escala de NIH SS), por lo que nuestros resultados deben tenerse en cuenta en pacientes con un ictus que no sea grave.

Otro punto importante es el resultado funcional de dichos pacientes a los 90 días, evaluado mediante la escala de Rankin modificada, que es una de las más utilizadas para evaluar el resultado funcional de estos pacientes[40, 41]. En comparación a la aspirina, el grupo que recibió clopidogrel presentó un puntaje promedio menor, estadísticamente no significativo. (2.2 vs 2.5) Estos promedios fueron ligeramente menores a los evidenciados en otros estudios como el subgrupo del estudio CHARISSMA [53]. El promedio del puntaje de Rankin a los 7 días del evento en ambos grupos fue similar (3.42 vs 3.5) y similar también al subgrupo del estudio CHARISMA (3.6 vs 3.4)[53], lo que disminuye la posibilidad de un imbalance al inicio del estudio. Al evaluar la proporción de los pacientes con un buen resultado funcional (Rankin < 3 puntos) no hubo diferencia estadísticamente significativa. En ambos grupos se evaluó esta escala a los 90 días aproximadamente, a nivel ambulatorio. Una limitación es que esta escala es ligeramente insensible a pequeños cambios, pero clínicamente significativos, en el estado funcional de dichos pacientes.[53] Al realizar la comparación a los 7 y 90 días no se vio diferencias significativas en ambos grupos, se observó una progresión a tener un menor déficit funcional a los 90 días lo que podría corresponder en parte con la evolución natural de la enfermedad.

Otro factor que se utiliza para evaluar la terapia es la mortalidad, en comparación a aspirina el grupo que recibió clopidogrel presentó una menor mortalidad global y causa cardiovascular, pero estadísticamente no



significativa. No existen estudios que comparen directamente la mortalidad de aspirina vs clopidogrel, pero luego de un infarto de miocardio la combinación de dichos medicamentos tiene un beneficio sobrepasando el riesgo de sangrado. [17] La frecuencia relativa de la mortalidad en todos los pacientes fue 4.4%, similar al estudio MATCH (5%) [18] y menor que otros estudios como el CHARISMA (7%)[19], SPRIT (7%)[14]

En cuanto a la presentación de Accidente Isquémico Transitorio durante la hospitalización no hubo diferencia estadísticamente significativa, si bien los casos fueron poco frecuentes en todo el grupo (4.4%) y debido al diseño del estudio muchos casos pudieron haber sido no incluidos si se presentaron luego del alta. Pocos estudios incluyen en sus objetivos principales este dato.

La presentación de un Síndromelsquémico coronario durante la hospitalización fue de 0.9% en todo el grupo, un porcentaje pequeño, que podría explicarse porque uno de los criterios de exclusión fue la presencia de un SICA concomitante, pues en estos pacientes el manejo es diferente y está indicado el uso de Clopidogrel[9, 15, 17] y solo se incluyó a aquellos que desarrollaron el SICA en los días posteriores durante la hospitalización en el Servicio de Neurología.

Los eventos adversos en ambos grupos fueron similares, uno de los principales riesgos que evalúan la mayoría de estudios es la hemorragia Intracerebral y Extracerebral, no habiendo diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos. De todos los pacientes 8 pacientes (7.1%) presentaron alguna hemorragia Intracerebral o extracerebral, similar al estudio CHARISMA[19] y superior al estudio MATCH [18] Este resultado podría explicarse porque se consideró hemorragia inclusive presentaciones banales como hematuria, Hemorragia digestiva baja que podrían corresponder a un sondaje traumático o hemorroides sin constituir un riesgo el uso de los antiagregantes. Los efectos adversos hematológicos fueron menores en el grupo que recibió clopidogrel, comparado con aspirina, resultado estadísticamente no significativo. La frecuencia de eventos adversos hematológicos en todos los pacientes fue mayor a los estudios reportados

probablemente debido a que se consideró también a la anemia y linfopenia como efectos adversos y estas podrían estar influenciadas por otros factores como la enfermedad crónica, daño renal, infecciones concomitantes. No se presentó ningún caso de neutropenia y purpura trombótica trombocitopenica (reacciones adversas más frecuentes).

## **6. CONCLUSIONES:**

### Principal

- A 90 días del Ictus isquémico no cardioembólico no grave, el uso de clopidogrel comparado con aspirina desde la fase aguda mostró tendencia no significativa a una menor recurrencia en favor de clopidogrel en el Hospital Daniel Alcides Carrión de Marzo 2011 a Febrero 2012.

### Secundarias:

- El resultado funcional, evaluado por la Escala modificada de Rankin, fue similar en ambos grupos funcional a los 90 días de la administración de la terapia antiagregante
- La Mortalidad de causa cardiovascular, de causa no cardiovascular y global, Accidente isquémico Transitorio (AIT) y Síndrome Isquémico Coronario (SICA) fueron similares en ambos grupos de estudio durante la hospitalización.
- Los eventos adversos hemorrágicos intracerebrales, extracerebrales y hematológicos (trombocitopenia, linfopenia y anemia) fueron similares en ambos grupos durante la hospitalización.

## **14.RECOMENDACIONES**

- Habiendo encontrado diferencias estadísticamente no significativas, debiera realizarse un ensayo clínico aleatorizado doble ciego con un número de pacientes suficiente para tener el poder para detectar dicha diferencia.
- Al no haber evidencia suficiente, la elección de un antiagregante en un paciente en particular deberá realizarse de acuerdo al juicio clínico y los factores de riesgo de cada paciente, siendo ambas terapias similares en cuanto a beneficio y eventos adversos, por lo que ambas podrían utilizarse desde la fase aguda en pacientes con un ictus isquémico no cardioembólico no grave en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión.

## BIBLIOGRAFIA

1. Feigin, V.L., et al., *Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century*. Lancet Neurol, 2003. **2**(1): p. 43-53.
2. Mumoli, N. and M. Cei, *Acute ischemic stroke*. N Engl J Med, 2007. **357**(21): p. 2203; author reply 2204.
3. Furie, K.L., 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**(1): p. 227-76.
4. Herrera, M., *Guia de practica clinica: Accidente Cerebrovascular del adulto en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrion* 2011.
5. Chang, Y.J., et al., [*Guidelines for the general management of patients with acute ischemic stroke*]. Acta Neurol Taiwan, 2008. **17**(4): p. 275-94.
6. *Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008*. Cerebrovasc Dis, 2008. **25**(5): p. 457-507.
7. Swain, S., et al., *Diagnosis and initial management of acute stroke and transient ischaemic attack: summary of NICE guidance*. BMJ, 2008. **337**: p. a786.
8. Adams, H.P., Jr., et al., *Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists*. Stroke, 2007. **38**(5): p. 1655-711.
9. Yusuf, S., 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**(7): p. 494-502.
10. *Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients*. BMJ, 2002. **324**(7329): p. 71-86.
11. Sandercock, P.A., et al., *Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke*. Cochrane Database Syst Rev, 2008(3): p. CD000029.
12. *CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke*. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. Lancet, 1997. **349**(9066): p. 1641-9.
13. *The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke*. International Stroke Trial Collaborative Group. Lancet, 1997. **349**(9065): p. 1569-81.
14. Halkes, P.H., et al., *Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial*. Lancet, 2006. **367**(9523): p. 1665-73.
15. Steinhubl, S.R., et al., *Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial*. JAMA, 2002. **288**(19): p. 2411-20.

16. Chen, Z.M., et al., *Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial*. *Lancet*, 2005. **366**(9497): p. 1607-21.
17. Squizzato, A., et al., *Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing cardiovascular disease*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011(1): p. CD005158.
18. Diener, H.C., et al., *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**(9431): p. 331-7.
19. Bhatt, D.L., et al., *Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events*. *N Engl J Med*, 2006. **354**(16): p. 1706-17.
20. Escolar, G. and M. Heras, *Clopidogrel: a selective inhibitor of platelet ADP receptors*. *Drugs Today (Barc)*, 2000. **36**(4): p. 187-99.
21. *A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE)*. *CAPRIE Steering Committee*. *Lancet*, 1996. **348**(9038): p. 1329-39.
22. Sacco, R.L., et al., *Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke*. *N Engl J Med*, 2008. **359**(12): p. 1238-51.
23. Adams, H.P., Jr., et al., *Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*. *Stroke*, 1993. **24**(1): p. 35-41.
24. Ropper A, S.M., *Adams and Victor's Principles of Neurology, Ninth Edition*. 9th ed, ed. M. Graw-Hill 2009.
25. Kennedy, J., et al., *Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomised controlled pilot trial*. *Lancet Neurol*, 2007. **6**(11): p. 961-9.
26. Bath, P.M., et al., *Effect of combined aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel on functional outcome and recurrence in acute, mild ischemic stroke: PROFESS subgroup analysis*. *Stroke*, 2010. **41**(4): p. 732-8.
27. Rothwell, P.M., et al., *Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison*. *Lancet*, 2007. **370**(9596): p. 1432-42.
28. Markus, H.S., et al., *Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using doppler embolic signal detection: the Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS) trial*. *Circulation*, 2005. **111**(17): p. 2233-40.
29. Wong, K.S., et al., *Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for reducing embolisation in patients with acute symptomatic cerebral or carotid artery stenosis (CLAIR study): a randomised, open-label, blinded-endpoint trial*. *Lancet Neurol*, 2010. **9**(5): p. 489-97.
30. van der Worp, H.B. and J. van Gijn, *Clinical practice. Acute ischemic stroke*. *N Engl J Med*, 2007. **357**(6): p. 572-9.
31. Saposnik, G. and O.H. Del Brutto, *Stroke in South America: a systematic review of incidence, prevalence, and stroke subtypes*. *Stroke*, 2003. **34**(9): p. 2103-7.
32. Lopez, A.D., et al., *Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data*. *Lancet*, 2006. **367**(9524): p. 1747-57.

33. Jaillard, A.S., M. Hommel, and P. Mazetti, *Prevalence of stroke at high altitude (3380 m) in Cuzco, a town of Peru. A population-based study.* Stroke, 1995. **26**(4): p. 562-8.
34. Dhamoon, M.S., et al., *Recurrent stroke and cardiac risks after first ischemic stroke: the Northern Manhattan Study.* Neurology, 2006. **66**(5): p. 641-6.
35. Amarenco, P., P. Lavallee, and P.J. Touboul, *Stroke prevention, blood cholesterol, and statins.* Lancet Neurol, 2004. **3**(5): p. 271-8.
36. Brott, T., Adams, H.P. Jr., Olinger, C.P., Marler, J.R., Barsan W.G., Biller, J., et al., *Measurement properties of the NIHSS scale during acute rehabilitation.* Stroke, 1989. **28**: p. 1174-1180.
37. Tong, D.C., et al., *Correlation of perfusion- and diffusion-weighted MRI with NIHSS score in acute (<6.5 hour) ischemic stroke.* Neurology, 1998. **50**(4): p. 864-70.
38. Lyden, P., et al., *Underlying structure of the National Institutes of Health Stroke Scale: results of a factor analysis.* NINDS tPA Stroke Trial Investigators. Stroke, 1999. **30**(11): p. 2347-54.
39. Montaner J., Á.-S.J., *La escala de ictus del National Institute of Health (NIHSS) y su adaptación al español.* Neurología, 2006. **21**: p. 192-202.
40. Rankin, *Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60: II. Prognosis.* Scottish Medical Journal 1957. **2**: p. 200-215.
41. De Haan, R., et al., *A comparison of five stroke scales with measures of disability, handicap, and quality of life.* Stroke, 1993. **24**(8): p. 1178-81.
42. Mahoney F.J., B.D.W., *Functional evaluation: the Barthel Index.* Md St Med J, 1965. **14**: p. 61.
43. De Haan, R., Horn, J., Limburg, M., Van Der Meulen, J., Bossuyt, P., *A comparison of five stroke scales with measurements of disability, handicap, and quality of life.* Stroke, 1993. **24**: p. 1178-1181.
44. Brunton L, L.J., Parker K *GOODMAN & GILMAN'S THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS.* Eleventh Edition ed, ed. McGraw-Hill2006, New York.
45. Thebault JJ, K.G., Lowe GD, et al., *Repeated-dose pharmacodynamics of clopidogrel in healthy subjects.* Seminol Thromb Hemostasis, 1999. **1999**(25): p. 9-14.
46. Balamuthusamy, S. and R. Arora, *Hematologic adverse effects of clopidogrel.* Am J Ther, 2007. **14**(1): p. 106-12.
47. Geraghty, O.C., et al., *Preliminary evidence of a high risk of bleeding on aspirin plus clopidogrel in aspirin-naive patients in the acute phase after TIA or minor ischaemic stroke.* Cerebrovasc Dis, 2010. **29**(5): p. 460-7.
48. Goldstein, L.B., et al., *Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association.* Stroke, 2011. **42**(2): p. 517-84.
49. CALLAO-PERU, G.D.T.S.I.H.N.D.A.C., *PAUTAS PARA EL MANEJO DEL ACCIDENTE CEREBRO-VASCULAR AGUDO*, 2003, HNDAC: LIMA.
50. *Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis.* North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. N Engl J Med, 1991. **325**(7): p. 445-53.
51. *MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis.* European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Lancet, 1991. **337**(8752): p. 1235-43.

52. Pfeffer, M.A. and J.A. Jarcho, *The charisma of subgroups and the subgroups of CHARISMA*. N Engl J Med, 2006. **354**(16): p. 1744-6.
53. Hankey, G.J., et al., *Effect of clopidogrel on the rate and functional severity of stroke among high vascular risk patients: a prespecified substudy of the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance (CHARISMA) trial*. Stroke, 2010. **41**(8): p. 1679-83.

## 9. GLOSARIO DE TERMINOS

ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR AGUDA(ICTUS): Presentación de un déficit neurológico agudo causado por un trastorno circulatorio cerebral que altera transitoria o definitivamente el funcionamiento de una o varias partes del encéfalo.

ICTUS ISQUEMICO: Aquel ictus donde mediante estudio de imágenes se excluye la presencia de sangrado en el encéfalo.

ICTUS ISQUEMICO NO CARDIOEMBOLICO: Aquel ictus isquémico, donde se excluyó etiología cardioembólica según los criterios de TOAST. Según la tabla de riesgo de cardioembolismo

ANTIAGREGACION: Es la administración de medicamentos que tienen efecto inhibiendo la agregación plaquetaria: Aspirina, Aspirina/Dipiridamol, Clopidogrel o Ticlopidina, para el presente estudio se debe iniciar esta terapia dentro de las primeras 72 horas

FASE AGUDA: Son las primeras 72 horas luego del inicio de los síntomas

ASPIRINA: El ácido acetilsalicílico o aspirina es un antiinflamatorio no esteroideo, que se deriva del ácido salicílico, efectiva al máximo como antitrombótica a dosis de 50 a 320 mg por día.

CLOPIDOGREL: Es una thienopiridina clopidogrel. Tienen efecto antiagregante a dosis de 25 a 100 mg/d.

RECURRENCIA: Es la presentación de un nuevo ictus isquémico, luego de iniciada la antiagregación hasta los 90 días, que son los días de seguimiento en el presente estudio.

RESULTADO FUNCIONAL: Es la capacidad y el grado de discapacidad del paciente a los 90 días del ictus, medido mediante las escalas de Barthel y Rankin respectivamente.



## **SIGLAS UTILIZADAS EN EL ESTUDIO**

ECV: Enfermedad Cerebrovascular

AIT: Accidente Isquémico transitorio

SICA: Síndrome Isquémico Coronario

HTA: Hipertensión Arterial

IMA: Infarto Agudo de Miocardio

TC: Tomografía computarizada

RMN: Resonancia magnética nuclear

DPR: Dipyridamol

NIH SS: Escala de Stroke del Instituto Nacional de Salud (National Institute Health Stroke Scale)

TOAST: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment

CAPRIE: Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events

CARESS: Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic carotid Stenosis

CHARISMA: Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilisation, Management and Avoidance

ESPRIT: European/Australasian Stroke Prevention in Reversible Ischaemia Trial

MATCH: Management of Atherothrombosis with clopidogrel in high-risk patients with recent Transient ischaemic attack or isCHAemic stroke

MIRACL: Myocardial Ischemia Reduction and Aggressive Cholesterol Lowering

PRoFESS: Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes

SPARCL: Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels

FASTER: Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence

CLAIR: Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for reducing embolisation in patients with acute symptomatic cerebral or carotid artery stenosis

Estudio: INFLUENCIA DEL CLOPIDOGREL VS ASPIRINA EN PACIENTES CON ICTUS ISQUEMICO NO CARDIOEMBOLICO NO GRAVE EN EL HOSPITAL DANIEL A. CARRION 2011-2012"

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Código Paciente

Código Tratamiento

#### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Mayor de 40 años	
ECV isquemico $\leq$ 72 horas	
Firma Consentimiento Informado	

#### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Indicación de trombolisis u otra intervención aguda (3 horas)	
ECV actual con hipodensidad focal mayor de 1/3 del hemisferio	
Escala de NIH-SS $\geq$ 22 puntos	
Causa del déficit diferente a isquemia cerebral	
Hemorragia intracerebral (3 meses previos)	
Fibrilación auricular (actual o previa)	
Enfermedad cardiaca reumática o válvula cardiaca protésica	
SICA concomitante	
Score de Rankin previo $>$ 3 puntos	
PAS $>$ 220 mm Hg o PAD $>$ 120 mm Hg	
Embarazo, lactancia o plan de embarazo	
Carcinoma terminal, IRCT, cirrosis, demencia severa, psicosis	
Anticoagulación en los 3 días previos	
Uso de antiagregante diferente a aspirina (3 semanas previas)	
Historia trombocitopenica, diátesis hemorrágica, coagulopatía	
Historia de neutropenia clínicamente significativa o persistente.	
Endarterectomía carotídea (2 semanas previas)	
Contraindicación clara a algún fármaco del estudio	
Expectativa de vida limitada	
Factor geográfico u otro que limite el estudio	
Participación en otro ensayo	

## FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Código paciente  Edad  Sexo  Rankin previo  Fecha   
 Hora

**Antecedentes**

HTA  Hipercolesterolemia  Alcohol   
 DM2  Apnea sueño  Tabaco   
 Obesidad  Infección (2 sem)

**Enfermedad actual**

Tiempo de enfermedad  Inicio terapia   
 Síntomas principales

**Examen Físico**

PA  FC  FR  Sat   
 Tº  IMC   
 General: Soplo cervical  Soplo cardiaco   
 Neurológico NIH-SS  puntos

**Exámenes auxiliares**

TAC  Ecodopler   
 RMN  Ecocardio   
 EKG

Hemograma  Leucocit  Segmen  Linf   
 Hb  Hto  PLT   
 P. Hepático  TGO  TGP  BT   
 FA  Prot  Alb   
 P. Coagulación  Tp  INR  Fibrinog   
 P. Lipídico  CT  TRG  HDL  LDL

	INGRESO	HOSPITALIZACIÓN				ALTA	7 DÍAS	30 DÍAS	90 DÍAS
Fecha/hora									
<b>Evaluación</b>									
NIH-SS									
Hemorragia extra									
Hemorragia intra									
SICA									
Efecto Adverso									
Leucopenia									
Neutropenia									
Trombocitopenia									
Anemia									
Rankin									
Barthel									
Muerte									

HEMORRAGIA INTRACEREBRAL Severa  Moderada  Leve   
 HEMORRAGIA EXTRACEREBRAL Severa  Moderada  Leve



<b>Fuerza Miembro Superior Izquierdo</b>	Ing	6h	12h	24h	3d	7d	alta	14d	30d	90d
(0) Normal, permanece mas de 10 seg en 90º (45º) 5/5										
(1) Miembro se sostiene 90º (o 45º) pero cae antes de los 10s 4/5										
(2) Algún esfuerzo contra la gravedad 3/5										
(3) No esfuerzo contra la gravedad, el miembro cae 2-1/5										
(4) No movimiento 0/5										
(NE) No evaluable (amputación, sinartrosis) Explicar										

<b>Fuerza Miembro Inferior Derecho</b>	Ing	6h	12h	24h	3d	7d	alta	14d	30d	90d
(0) Normal, permanece a 30º mas de 5 seg 5/5										
(1) Claudica antes de 5 seg pero no golpea la cama 4/5										
(2) Algún esfuerzo contra la gravedad 3/5										
(3) No esfuerzo contra la gravedad, cae inmediatamente 2-1/5										
(4) No movimiento 0/5										
(NE) No evaluable (amputación, sinartrosis) Explicar										

<b>Fuerza Miembro Inferior Izquierdo</b>	Ing	6h	12h	24h	3d	7d	alta	14d	30d	90d
(0) Normal, permanece a 30º mas de 5 seg 5/5										
(1) Claudica antes de 5 seg pero no golpea la cama 4/5										
(2) Algún esfuerzo contra la gravedad 3/5										
(3) No esfuerzo contra la gravedad, cae inmediatamente 2-1/5										
(4) No movimiento 0/5										
(NE) No evaluable (amputación, sinartrosis) Explicar										

<b>Ataxia (desproporcionada a debilidad)</b>	Ing	6h	12h	24h	3d	7d	alta	14d	30d	90d
(0) Sin ataxia										
(1) Presente en un miembro										
(2) Presente en dos miembros										
(NE) No evaluable (amputación, sinartrosis) Explicar										

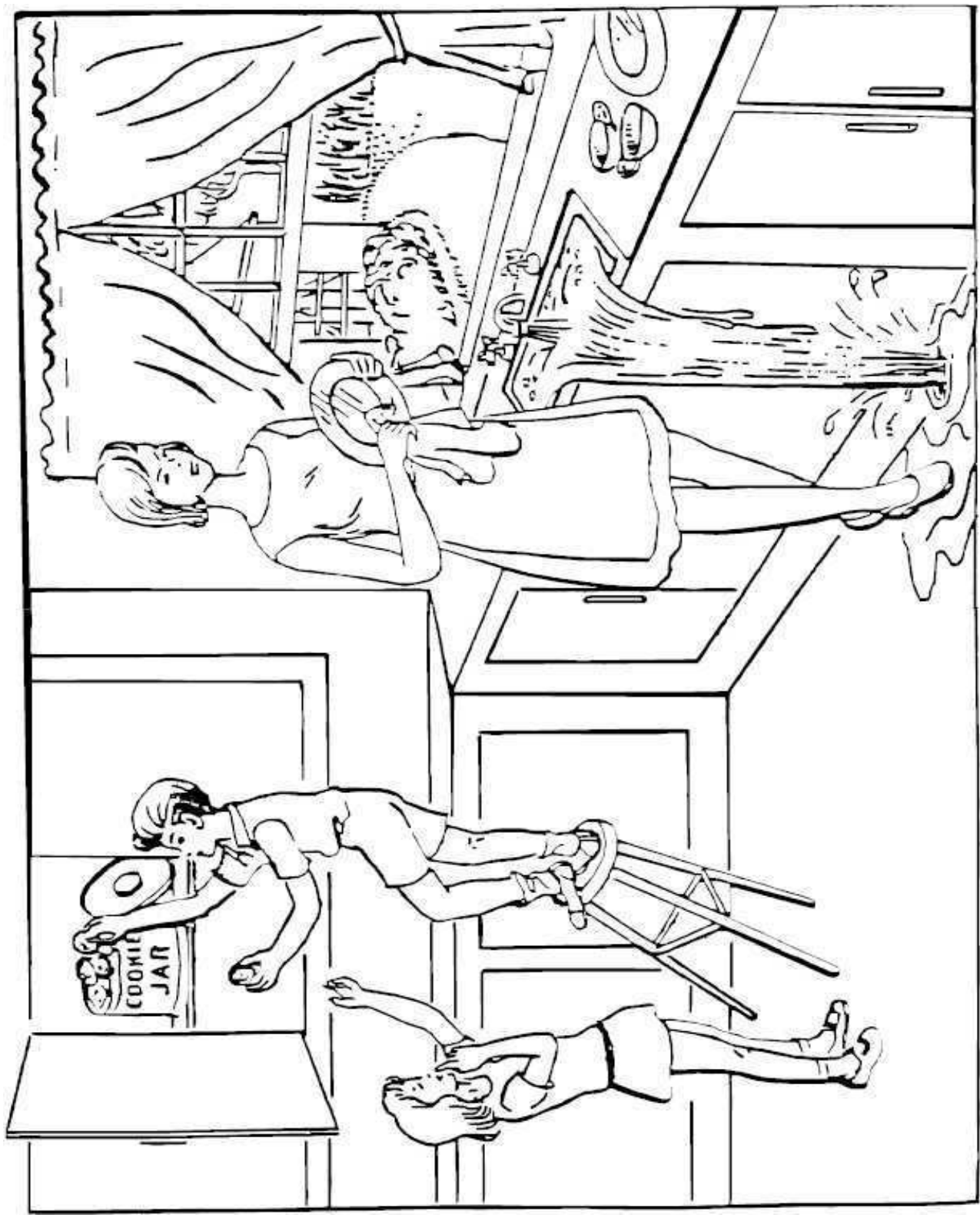
<b>Sensibilidad</b>	Ing	6h	12h	24h	3d	7d	alta	14d	30d	90d
(0) Normal										
(1) Hipoestesia leve a moderada										
(2) Hipoestesia severa o anestesia (coma)										

<b>Lenguaje</b>	Ing	6h	12h	24h	3d	7d	alta	14d	30d	90d
(0) Normal										
(1) Afasia leve a moderada										
(2) Afasia severa (Afasia Broca, Wernicke, transcortical, nominal)										
(3) Afasia global o mutismo										

<b>Disartria</b>	Ing	6h	12h	24h	3d	7d	alta	14d	30d	90d
(0) Articulación normal										
(1) Disartria leve a moderada										
(2) Disartria severa, habla incomprensible										
(NE) Intubado o no evaluable. Explicar										

<b>Extinción e Inatencion (Negligencia)</b>	Ing	6h	12h	24h	3d	7d	alta	14d	30d	90d
(0) Sin anormalidad										
(1) Inatención a una modalidad: visual, táctil, auditiva, espacial o personal										
(2) Negligencia a mas de una modalidad										
<b>Total</b>										

\* Montaner J., Á.-S.J., La escala de ictus del National Institute of Health (NIHSS) adaptación al español. Neurología, 2006. 21: p. 192-202





MAMÁ  
TIC-TAC  
CINCO-CINCO  
GRACIAS  
MERMELADA  
FUTBOLISTA  
EXCAVADORA

Ya lo veo.

Baja la Calle.

Volvi del trabajo a casa.

Esta junto a la mesa del comedor

Anoche oyeron al ministro hablar

por la radio



Estudio: INFLUENCIA DEL CLOPIDOGREL VS ASPIRINA EN PACIENTES CON ICTUS ISQUEMICO  
NO CARDIOEMBOLICO NO GRAVE EN EL HOSPITAL DANIEL A. CARRION 2011-2012"

**ESCALA MODIFICADA DE RANKIN \***

Codigo Paciente:

		7 d	alta	14d	30d	90d
	Fecha					
	Hora					
(0)	Asintomatico					
(1)	Incapacidad no significativa pese a la presencia de sintomas: capaz de realizar su trabajo y actividades habituales					
(2)	Incapacidad ligera: incapaz de realizar todas sus actividades habituales previas, capaz de realizar sus necesidades personales sin ayuda					
(3)	Incapacidad moderada: requiere alguna ayuda, capaz de caminar sin ayuda					
(4)	Incapacidad moderadamente severa: incapacidad de caminar sin ayuda, incapaz de atender sus necesidades sin ayuda					
(5)	Incapacidad severa: limitado a cama, incontinencia, requiere cuidados de enfermeria y atencion constante					
(6)	Muerte					

\*Rankin, Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60: II. Prognosis. Scottish Medical Journal 1957. 2: p. 200-215.