

NEUROLOGÍA

ANTIAGREGACIÓN PLAQUETARIA Y PREVENCIÓN SECUNDARIA EN EL EVENTO CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO

Miguel A. Barboza Elizondo, MD, MSc, FESO
Especialista en Neurología Vascular
Departamento de Neurociencias
Hospital Dr. Rafael A. Calderón Guardia
miguel.barboza_e@ucr.ac.cr

Karen D. Barboza Chavarría
Médico General
Área de Salud Buenos Aires
kren-bch@hotmail.com

SUMMARY

Background and objectives: Platelet antiaggregation is one of the main beneficial therapeutic measures in the secondary prevention of ischemic stroke. This review aims to analyze the recommendations and current evidence regarding the most studied antiplatelet therapies. **Results:** antiplatelet therapy with aspirin on the first 24 hours of the beginning of the event has a strong recommendation in the reduction of the risk of death and recurrent cerebrovascular events. Dual antiplatelet therapy with the strongest evidence for secondary prevention accounts for dipyridamole plus aspirin,

and aspirin plus clopidogrel (superiority on efficacy and safety against monotherapy mainly on the first 30 days after stroke).

Conclusion: The therapeutic choice should be guided according to etiology, clinical criteria and patient's condition.

INTRODUCCIÓN

Prevención Secundaria en la Enfermedad Cerebrovascular

La prevención secundaria en la enfermedad cerebrovascular establece una serie de elementos

correctivos, en los que influyen factores de riesgo propios del paciente (edad, sexo, etnia), así como condiciones adquiridas (obesidad, tabaquismo, enfermedades crónicas), las cuales le generan un aumento en el riesgo de recurrencia de un nuevo evento. Una de las líneas de protección, intenta disminuir el riesgo de formación de un trombo sobre un endotelio dañado, que aumente el riesgo de generar disfunción hemodinámica, al obstruir parcial o totalmente el lumen; en este sentido el uso de los antiagregantes plaquetarios se ha convertido en una práctica frecuente en el

Recibido: 25 de Junio, 2018

Revisado: 4 de Julio, 2018

Aceptado: 25 de Julio, 2018

manejo de prevención secundaria de esta enfermedad.

El manejo agudo con terapia antitrombótica en un paciente con un evento vascular cerebral (EVC) agudo, implica que la sumatoria de evidencia demuestra una pequeña, pero estadísticamente significativa disminución en la mortalidad y evolución adversa del paciente que ha tenido un EVC isquémico, con la administración de aspirina en las primeras 48 horas, con una disminución en el ictus recurrente temprano⁶.

Los dos principales estudios que han recogido información al respecto del uso temprano de antiagregación en ictus isquémico agudo, corresponden al Estudio terapéutico temprano con aspirina más dipiridamol de liberación prolongada para ictus isquémico o isquemia cerebral transitoria (ICT), dentro de las primeras 24 horas (EARLY por sus siglas en inglés) y el Estudio de evaluación rápida en ictus isquémico e isquemia cerebral transitoria para prevención de recurrencia (FASTER por sus siglas en inglés). El estudio EARLY2 fue un ensayo abierto, multicéntrico y aleatorizado, con pacientes que recibieron 100 mg de aspirina como monoterapia o 25 mg de aspirina más 200 mg de dipiridamol de liberación prolongada, dentro de las primeras 24 del EVC isquémico o la ICT o después de 7 días de haber recibido monoterapia con

aspirina. De los 543 pacientes agrupados en ambos brazos del estudio, 56% de los que recibieron el tratamiento dual alcanzaron un valor en la escala modificada de Rankin de 0-1 en los primeros 90 días, comparado con 52% de los pacientes con monoterapia (diferencia de 4,1%, IC 95% de -4,5-12,6, $p=0,45$). Los efectos adversos de tipo cardiovascular (EVC recurrente, muerte por EVC o infarto agudo de miocardio (IAM), complicaciones de sangrado) fueron más frecuentes en los pacientes con un inicio tardío en la terapia (15%) vs los pacientes con inicio temprano (12%).

El estudio FASTER11 por su parte reclutó de igual manera pacientes con EVC isquémico o ICT en un diseño similar de protocolo, pero únicamente reclutó pacientes con ictus menores (NIHSS <4). En un diseño factorial se aleatorizaron pacientes a clopidogrel vs placebo o simvastatina vs placebo dentro de las primeras 24 del evento. Posterior a la recaptura de 394 pacientes el estudio se detuvo por el aumento en el uso de estatinas en general. Los pacientes con clopidogrel tuvieron un riesgo de ictus a 90 días de 7,1% comparado con un 10,8% de los pacientes con placebo (índice de riesgo ajustado, -3,8%; $p=0,019$). Dos de los pacientes que recibieron clopidogrel desarrollaron una hemorragia cerebral comparado a

ninguno en el grupo placebo.

En las guías de manejo agudo del EVC de la American Heart Association/American Stroke Association del 2013, se consideraba que la administración oral de aspirina (dosis inicial de 325mg) en las primeras 24 a 48h posterior al EVC isquémico se recomienda para el tratamiento de la mayoría de los pacientes (Clase I, nivel de evidencia A), mientras que el rol del clopidogrel en este escenario aún no estaba bien establecido (Clase IIb, nivel de evidencia C)⁶.

Los datos que hasta el momento se había recabado con respecto a la combinación de aspirina y clopidogrel o clopidogrel eran limitados hasta el contexto clínico del año 2014, principalmente por los modelos de estudio que se habían venido realizando hasta el momento, al igual que en el uso de dipiridamol como monoterapia⁶.

Uno de los estudios clásicos de comparación entre antiagregantes plaquetarios fue el estudio CAPRIE1 publicado en 1997, en el que los pacientes con enfermedad aterosclerótica establecida en diversos lechos vasculares fueron distribuidos a tratamiento con aspirina o con clopidogrel. Se incluyeron pacientes con IAM reciente, EVC reciente o enfermedad arterial periférica (EAP) sintomática. En este estudio hubo una discreta mayor eficacia del clopidogrel que

la aspirina, pero este beneficio se vio en pacientes con EAP, y no fue significativa en el subgrupo de pacientes con EVC.

Más adelante el estudio MATCH3 (2004), un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo comparó monoterapia con aspirina 75 mg/d con placebo en 7599 pacientes de alto riesgo con un EVC isquémico o ICT reciente, y al menos un factor de riesgo vascular que ya estuvieran recibiendo clopidogrel 75 mg/d, con una duración del seguimiento de 18 meses. Al final del período de seguimiento no se detectó diferencia en el riesgo de sufrir un nuevo evento cardiovascular, pero si hubo un aumento significativo en la incidencia de sangrado mayor y de sangrado que amenazaba la vida en el grupo de terapia combinada.

El estudio CHARISMA en el 2006 realizó una recolección de un mayor número de pacientes (15603) en un ensayo prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo acerca de la eficacia de la terapia dual con aspirina (162 mg) y clopidogrel (75 mg) vs aspirina (162 mg) en monoterapia, con un seguimiento total de 28 meses. Este estudio incluía pacientes con enfermedad cardiovascular aparente o con múltiples factores de riesgo y no logro documentar diferencia entre ambos brazos del estudio. Una rama del

estudio que incluyó a pacientes que ya habían sufrido un EVC isquémico evidenció un beneficio no estadísticamente significativo, cuando la combinación se iniciaba en los primeros 30 días posteriores al evento inicial. Por estos motivos la doble antiagregación se había establecido como una recomendación que ameritaba más estudios para su validación.

Otras medidas orientadas a la doble antiagregación intentaron evidenciar el rol del dipiridamol en combinación para establecer su rol en la prevención secundaria. Los estudios ESPS-2 y ESPRIT han evaluado esta aproximación terapéutica. El Estudio ESPS-24 (1996) incluyó 6602 pacientes con EVC isquémico o ICT en brazos que incluía aspirina, dipiridamol, la combinación de ambos o placebo, por un período de seguimiento de 2 años. El análisis factorial demostró un efecto significativo para la combinación comparado con placebo y aspirina fue de un 23% a favor de la terapia dual para cualquier tipo de ictus ($p \leq 0,001$), así como de ictus o muerte combinados ($p < 0,01$); por lo que en el estudio se concluyó que la combinación de aspirina 25 mg bid + dipiridamol 200mg/d es superior en prevención secundaria en EVC o Ictus reciente. Adicionalmente, el estudio ESPRIT10 (2006) realizó una comparación similar al analizar la intervención con aspirina sola

contra aspirina y dipiridamol en 2739 pacientes con ICT o EVC isquémico en los 6 meses previos que se sospechó de origen arterial, en un modelo de aleatorización; el seguimiento de los pacientes se llevó por un promedio de 3,5 años y la dosis media utilizada de aspirina fue de 75 mg/d (30-325 mg) y la de dipiridamol de 200mg bid. En el grupo de terapia dual se obtuvo una reducción de 20% en el riesgo relativo de sufrir nuevos eventos cardiovasculares o cerebrovasculares con un riesgo similar de sangrado.

El camino hacia la evidencia actual en antiagregación en prevención secundaria del EVC:

Dos estudios con objetivos similares antagonizan parte de la evidencia más reciente que se tiene en el rol de la doble antiagregación en el contexto de la enfermedad vascular cerebral: CHANCE vs SPS3. Estos dos estudios con variaciones en su modelo de base, han intentado descifrar si existe un beneficio adicional en la doble antiagregación como parte de las medidas farmacológicas de optimización en prevención secundaria.

El estudio de efectos del clopidogrel asociado a aspirina en pacientes con ictus isquémico lacunar¹⁵ (SPS3 por sus siglas en inglés, publicado en el 2012) comprendió un ensayo a doble

ciego, multicéntrico que reclutó a 3020 pacientes con ECV lacunar reciente identificado por resonancia magnética. La media de los pacientes era de 63 años y 63% de ellos eran hombres. Se realizó una aleatorización a recibir 75 mg de clopidogrel vs placebo diariamente; ambos grupos recibieron 325 mg de aspirina diariamente también, y se brindó un seguimiento de 3,4 años. Cabe resaltar que esta es una rama del estudio, el cual tiene diseño factorial (las otras variables comprendían la evaluación del control de la presión arterial). Los resultados principales del estudio demostraron un porcentaje de 2,5% EVC recurrente por año en el grupo de terapia dual vs 2,7% por año en el grupo con placebo (cociente de riesgo 0,92; IC del 95% en 0,72-1,16) lo cual no se considera significativo, mientras que el riesgo de hemorragia mayor se duplicó en el grupo de terapia dual (2,1 vs 1,1%. Cociente de riesgo 1,97; IC del 95% en 1,41-2,71; $p < 0,001$), y de igual manera la mortalidad por cualquier causa fue mayor en el grupo con doble antiagregación. Consideraciones particulares surgieron a partir de la selección del grupo de pacientes y la fisiopatología de su evento, ya que se considera que el componente de lipohialinosis juega un rol no muy claro en el manejo con doble antiagregación. Un año más tarde un estudio

realizado en China denominado Clopidogrel más aspirina en EVC isquémico menor o ICT16 (CHANCE por sus siglas en inglés) integró un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico que reclutó 5170 pacientes con un EVC menor (NIHSS ≤ 3) o ICT de alto riesgo (ABCD2 > 4) en sus primeras 24 horas, los cuales fueron aleatorizados a terapia combinada (clopidogrel en dosis inicial de 300 mg, seguido por 75 mg/d por 90 días más aspirina a dosis de 75 mg/d por los primeros 21 días), vs placebo vs aspirina (75 mg/d por 90 días). Los resultados principales demostraron una ocurrencia de 8,2% de EVC en el grupo dual comparado con 11,7% del grupo de monoterapia (cociente de riesgo 0,68; IC de 95% en 0,57-0,81; $p < 0,001$). Como efectos adversos en sangrado moderado o severo se presentó en 7 pacientes (0,3%) en el grupo dual y 8 (0,3%) en el grupo de monoterapia ($p = 0,73$), y de igual manera la incidencia de ictus hemorrágico fue de 0,3% en ambos grupos. El principal cambio metodológico fue el incluir una gama de etiologías mayor en el contexto del EVC estudiado, al igual que un tiempo más reducido de exposición a la doble antiagregación, lo cual al parecer le confirió una validez suficiente para demostrar la utilidad en esta población específica.

Un estudio que debe mencionarse

dentro de las estrategias de antiagregación en EVC, comprende la evaluación científica de la teoría en la que el ticagrelor podría ser más efectivo en comparación con la aspirina en prevención de EVC recurrente y eventos cardiovasculares en pacientes con isquemia cerebral aguda (estudio SOCRATES, por sus siglas en inglés).⁷ La síntesis del estudio que se conformó como un ensayo multicentrico controlado a doble ciego, el cual engloba a 13199 pacientes con un EVC isquémico menor o una ICT de alto riesgo (24 horas post evento), los cuales no hubieran recibido tratamiento con trombosis intravenosa o intra-arterial, y cuya etiología del EVC no fuera de tipo cardioembólico. Los pacientes fueron aleatorizados en un sistema 1:1, en un brazo del estudio con una dosis de carga de ticagrelor de 180 mg seguido de 90 mg dos veces al día, versus el grupo control con una dosis de carga de aspirina de 300 mg, seguido por una dosis diaria de 100 mg, para un total de seguimiento de ambos grupos de 90 días, con la evaluación del objetivo primario que consistía en el tiempo a ocurrencia de un EVC nuevo, un IAM o muerte en ese periodo de tiempo. El estudio falló en demostrar la superioridad del ticagrelor sobre la aspirina en los objetivos planteados, con una ocurrencia del objetivo primario de 6.7% en el grupo

de intervención, vs. 7.5% en el grupo control (HR 0.89, IC 95% 0.78-10.1, $p=0.07$, por lo que no hay evidencia suficiente que establezca su superioridad como antiplaquetario en prevención secundaria del EVC.

¿Como podríamos sintetizar toda esta evidencia acumulada? Una respuesta útil podría encontrarse en la revisión sistemática y meta-análisis, 9 que sintetiza la evidencia acumulada al respecto de la antiagregación en fase aguda. En este documento se realizó una búsqueda en el registro central Cochrane de ensayos controlados, MEDLINE y Web of Science. Se logró reclutar un total de 22 estudios que cumplieran los criterios de inclusión con un total de 173371 pacientes. En la población total se documentó que la doble antiagregación con aspirina y clopidogrel en comparación con monoterapia, disminuyó el riesgo relativo de ictus total en un 20% (cociente de riesgo 0,80; IC de 95% 0,73-0,88; $p<0,0001$; $I^2=28\%$), y de ictus isquémico o ICT en un 23% (cociente de riesgo 0,77; IC de 95% 0,69-0,85; $p<0,0001$; $I^2=28\%$) sin aumentar el riesgo de hemorragia intracraneal. Para la cohorte de prevención secundaria, la terapia dual con aspirina y clopidogrel también disminuyó el riesgo relativo en un 24% comparado a la monoterapia con aspirina (cociente de riesgo 0,76;

IC de 95% 0,68-0,86; $p<0,0001$; $I^2=0\%$). Por otro lado esta meta-análisis encontró que la terapia dual con prasugrel o ticagrelor y aspirina vs clopidogrel y aspirina no se asoció con una mayor reducción de ictus. El mismo estudio termina su recomendación con el hecho de que la doble antiagregación con dosis bajas de aspirina (75-100 mg) y clopidogrel (75 mg) impresionan intervenciones eficaces, pero que ameritan continuar estudios para evidenciar su adecuada seguridad en la prevención primaria y secundaria de ictus.

Otro estudio realizado recientemente que recolecto evidencia importante respecto a terapia antiplaquetaria dual vs monoterapia fue el denominado, Inhibición antiplaquetaria en ICT y evento cerebro vascular menor de novo (Platelet-Oriented Inhibition In New Tia And Minor Ischemic Stroke; POINT)^{5,8}, el último definido con puntaje en la escala de NHISS de 3 o menos, se trata de un ensayo aleatorizado, de doble ciego, con control de placebo que inició en mayo del 2010 y finalizó en diciembre del 2017 contando con un total de 4881 pacientes de 10 países diferente y dentro de los criterios de exclusión se encontraban paciente con síntomas de origen cardiaco: fibrilación auricular quienes requerían terapias de

anticoagulación, portadores de enfermedad carotídea extracraneal que obtenían mayor beneficio con endarterectomía o stent, y aquellos con aterosclerosis intracraneal grave que requerían tratamiento dual con antiplaquetarios por 3 meses o más.

El estudio se centró en la comparación de la terapia dual de aspirina más clopidogrel frente a la monoterapia con aspirina, para la prevención del ECV recurrente posterior a sufrir un ICT o un EVC menor, iniciando 12h posterior al evento, el primer grupo con terapia dual recibió una dosis de carga de 600mg de clopidogrel el primer día y posterior continuo con 75mg diarios durante 90 días y una dosis de aspirina de 50 a 325mg/d y el grupo con aspirina como monoterapia recibió placebo asociado, en ambos casos la dosis de la aspirina fue establecida por el médico tratante tomando en cuenta las recomendaciones de dosis según guías. Según los resultados la terapia dual demostró ser superior en la prevención del EVC, el cual ocurrió en 112 pacientes (4,6%) de los que recibieron clopidogrel más ácido acetilsalicílico y en 155 pacientes (6,3%) que solo recibieron aspirina (OR: 0.72, IC del 95%: 0.56 a 0.92, $P = 0,01$). Sin embargo los casos de hemorragias fueron más frecuentes en los pacientes que recibieron tratamiento asociado con valores porcentuales de 0.9%

mientras que en pacientes con monoterapia fue de únicamente 0.4% (OR: 2.32; IC del 95%, 1.10 a 4.87, $P = 0.02$), llevando a deducir que no hay un beneficio neto en la terapia dual, no obstante el estudio debe ser adecuadamente interpretado ya que de acuerdo al análisis del efecto del tratamiento el beneficio de clopidogrel asociado a aspirina fue predominantemente mayor durante los primeros 7 días y en los primeros 30 días que a los 90 días ($P = 0.04$ para días 0 a 7 y $P = 0.02$ para los días 0 a 30), mientras que el riesgo de hemorragia con clopidogrel más aspirina fue mayor durante el período de 8 a 90 días que durante los primeros 7 días ($P = 0.04$ para los días 8 a 90 y $P = 0.34$ para los días 0 a 7), lo cual deja una evidencia de bastante relevancia la combinación de clopidogrel más aspirina disminuye de manera significativa la recurrencia del ECV en los primeras semanas las cuales son críticas y de alto riesgo, pero si se esta se va a utilizar debe ser únicamente durante los primeros 30 días desde evento primario y posterior hacer transición a únicamente aspirina por el riesgo de sangrado que se corre si se continua terapia dual durante el periodo de profilaxis, además evaluar la condición del paciente su apego a tratamiento y descartar los pacientes que fueron excluidos del estudio

¿Cuáles son las recomendaciones actuales en términos de antiagregación plaquetaria?

FASE AGUDA

Las guías recientes de la American Heart Association/American Stroke Association en manejo agudo del EVC isquémico, 14.13 brindan un resumen de las practicas clínicas de mayor evidencia en el manejo agudo con antiplaquetarios en la fase aguda del EVC.

En este contexto, se considera que la administración de aspirina está recomendada dentro de las primeras 24-48h de la ocurrencia de un EVC agudo. En aquellos pacientes que fueron sometidos a trombosis intravenosa con alteplase, la administración se sugiere debe retrasarse al menos 24 horas posterior a la aplicación del medicamento, (clase I, nivel de evidencia A). Adicionalmente la guía nos dice que en pacientes con EVC isquémicos menores, el tratamiento por 21 días de doble antiagregación (aspirina y clopidogrel), iniciado en las primeras 24 horas del evento, puede ser beneficioso para la prevención secundaria temprana de un nuevo EVC, por un periodo de hasta 90 días posterior al evento índice (clase IIa, nivel de evidencia B-R).

La guía adicionalmente es clara que se considera que terapias

que bloquean al receptor de la glicoproteína IIb/IIIa como abciximab o el uso de ticagrelor, en términos de prevención secundaria, no tienen evidencia suficiente para su uso, (clase III, nivel B-R).

Es fundamental recalcar, que esta recomendación aplica al contexto en el cual se descartó que el paciente tiene una condición de origen embólico, que amerite anticoagulación como parte de la etiología del EVC, por lo que es importante establecer el ejercicio diagnóstico etiológico a la hora de establecer la terapia.

FASE CRÓNICA DE PREVENCIÓN

Cabe hacer mención, que las guías de prevención secundaria del EVC de la American Heart Association/American Stroke Association del 2014 (vigentes actualmente),¹² establecen un nivel de evidencia similar para la recomendación de la doble antiagregación aguda con aspirina y clopidogrel por un periodo corto (máximo 90 días), y amplían al hecho de que mantener esta combinación por periodos prolongados (de hasta 2-3 años), aumentan el riesgo de hemorragia, comparado a la monoterapia con otros antiagregantes, por lo que no se recomienda como terapia de rutina a largo plazo (clase III, nivel de evidencia A). Esta guía a su vez, en términos de

prevención secundaria, brinda la libertad de la selección del agente antiplaquetario de acuerdo a las características del paciente, sus factores de riesgo, tolerancia y costo. Las recomendaciones de dosificación en este contexto, de acuerdo al agente que se prefiera serían de la manera siguiente:

1. Aspirina (50-325 mg/día) como monoterapia (clase I, nivel de evidencia A)
2. Aspirina (25 mg) + dipyridamol (200 mg) dos veces al día (clase I, nivel de evidencia B)
3. Clopidogrel (75 mg/día) como monoterapia (clase IIa, nivel de evidencia B)

Cabe resaltar como elemento adicional, que no hay superioridad demostrada entre los agentes antiplaquetarios individuales, que les confiera un perfil de eficacia francamente superior a lo apuntado por los niveles de evidencia establecidos de las recomendaciones de las guías, esto a la hora de tomar en cuenta la elección del medicamento con el cual se continuara tratando al paciente en términos de prevención secundaria.

CONCLUSIÓN:

La antiagregación plaquetaria como estrategia farmacológica en prevención secundaria, en el EVC isquémico, tiene que ir acompañada del pensamiento clínico crítico, para definir el escenario en el cual

el paciente se beneficia de esta medida de protección, con énfasis en los escenarios de etiología aterotrombótica y de pequeño vaso; así mismo, los médicos deben ser cuidadosos al establecer aquellos pacientes que se pueden beneficiar de una doble antiagregación, a la luz de la evidencia reciente y los ensayos que ponen en una balanza la decisión y la temporalidad de la misma.

RESUMEN

La antiagregación plaquetaria es una medida terapéutica beneficiosa en la prevención secundaria del evento cerebro vascular isquémico. Esta revisión pretende analizar las recomendaciones y la evidencia actual referente a las terapias antiplaquetarias más estudiadas,

Resultados: La terapia de antiagregación plaquetaria con aspirina iniciada en las primeras 24hs. del inicio del evento tiene una fuerte recomendación en la disminución del riesgo de muerte y eventos cerebrovasculares recurrentes, la terapia dual con mejores resultados es la observada con dipyridamol y aspirina y aspirina y clopidogrel (sus resultados superiores frente a la monoterapia se han asociado a un tiempo de tratamiento no superior a 30 días).

Conclusión: La elección terapéutica debe ser guiada según

etiología y basada en un juicio clínico adecuado de acuerdo al perfil del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patient at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348:1329-39
- 2) Dengler R, Diener HC, Schwartz A, Grond M. Early treatment with aspirin plus extended-release dipyridamole for transient ischaemic attack or ischemic stroke within 24h of symptom onset (EARLY trial): a randomized, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet Neurology* 2010; 9:159-66
- 3) Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high risk-patients (MATCH): randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364:331-337.
- 4) Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J et al. European stroke prevention study 2: dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996; 143:1-13
- 5) James G. Antiplatelet Therapy after Ischemic Stroke or TIA. *N Engl J Med* 2018; DOI: 10.1056/NEJMe1806043.
- 6) Jauch E, Saver J, Adams H, Bruno A et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professional

- from the American Heart Association/ American Stroke Association. *Stroke* 2013; 44:870-947.
- 7) Johnston SC, Amarenco P, Albers GW, et al. Ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2017; 375:35-43
- 8) Johnston SC, Easton D, Farrant M, Barsan W, Conwit R, Elm J, et al. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA (POINT). *N Engl J Med* 2018; DOI: 10.1056/NEJMoa1800410
- 9) Gouya G, Arrich J, Wolzt M, Huber K et al. Antiplatelet treatment for prevention of cerebrovascular events in patients with vascular diseases. *Stroke* 2014; 45:492-503
- 10) Halkes PH, Van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ et al. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemic of arterial origin (ESPRIT): randomized controlled trial. *Lancet* 2006;367:1665-73
- 11) Kennedy J, Hill MD, Ryckborst KJ, Eliasziw M et al; FASTER Investigators. Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomized controlled pilot trial. *Lancet Neurol.* 2007; 6:961-969.
- 12) Kernan W, Ovbiagele B, Balck H, Bravata D, Chimowitz M, Ezekowitz M, et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack. *Stroke* 2014; 45:2160-2236.
- 13) Liu Y, Fei Z, Wang W, Fang J, Zou M, Cheng G. Efficacy and safety of short-term dual- versus mono-antiplatelet therapy in patients with ischemic stroke or TIA: a meta-analysis of 10 randomized controlled trials. *J Neurol.* 2016;263:2247-59
- 14) Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke. A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/ American Stroke Association. *Stroke* 2018;49:eDOI: 10.1161/STR.0000000000000158
- 15) The SPS3 Investigators. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med* 2012; 367:817-25
- 16) Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2013; 369:11-19