

Nuevos enfoques en arteriopatía cerebrovascular

New approaches to cerebrovascular arteriopathy

Xavier DL

Hospital de Clínicas. UBA

xavierhematol@yahoo.com.ar



SIMPOSIO SIMULTÁNEO B
SIMPOSIO
DE NEUROLOGÍA

HEMATOLOGÍA
Volumen 22 • Número Extraordinario
XIII Congreso del Grupo CAHT: 183-190
Septiembre 2018

Palabras claves: ACV isquémico y AIT, tratamiento antiplaquetario, nuevas drogas.

Keywords: ischemic stroke and TIA, antiplatelet therapy, new drugs.

Resumen

Las manifestaciones clínicas de aterosclerosis, tales como los eventos cerebrovasculares, están entre las principales causas de morbimortalidad en el mundo. La adhesión y la agregación plaquetaria incontroladas son la fuente de las manifestaciones clínicas de la isquemia cerebrovascular. Por lo cual los agentes antiplaquetarios se consideran piedra angular de su tratamiento farmacológico.

A pesar del beneficio clínico logrado con la AAS, clopidogrel y otras drogas para disminuir significativamente el riesgo de episodios aterotrombóticos, la morbimortalidad residual es elevada, y es por esta razón que continúa la búsqueda de nuevos tratamientos a fin de mejorar su efectividad y seguridad.

Abstract

Atherosclerosis clinical manifestations such as cerebrovascular events are among the main morbimortality causes in the world.

The uncontrolled platelet adhesion and aggregation are the source of the ischemia cerebrovascular clinical manifestations. Hence the antiplatelet agents are considered to be the cornerstone of its pharmacological treatment.

Despite the clinical benefit achieved with aspirin, clopidogrel and others for decrease in a significant way the risk of atherothrombotic episodes, the residual morbimortality is even high and for this reason researches in new treatments are carried on in order to improve its effectiveness and safety.

Introducción

Las enfermedades cerebro-vasculares agrupan todos los trastornos encefálicos que son secundarios a una alteración vascular. Según la Organización Mundial de la Salud es la segunda causa de muerte y la primera en discapacidad a nivel mundial.

Es importante brindar un tratamiento rápido a los pacientes con accidente cerebrovascular (ACV) durante la fase aguda y tener como meta la prevención de otro episodio. Los ACV isquémicos y los accidentes isquémicos transitorios (AIT) son frecuentemente señales de alarma indicando la posibilidad latente de accidente isquémico incapacitante y además puede existir un incremento de riesgo de nuevos episodios

de ACV, la mayoría de los cuales ocurre a horas o a pocos días de los primeros síntomas.

En la hemostasia normal las plaquetas cumplen un rol fundamental en la trombosis por su mecanismo de acción en los vasos con daño vascular. La adhesión y agregación plaquetaria es una respuesta fisiológica al daño o ruptura súbita de la placa ateroesclerótica, donde puede contribuir a su reparación por una parte o producir la formación de un trombo, oclusión vascular con isquemia transitoria o infarto. El tratamiento antiplaquetario es una de las indicaciones más importantes para disminuir el riesgo de eventos vasculares recurrentes en el ACV o AIT.

Tabla 1. Mecanismo de acción y vida media de drogas antiplaquetarias

Mecanismo de acción	Droga	Vía de administración	Vida media	Duración del efecto AP
Inhibición de la síntesis TXA₂ Irreversible	AAS	Oral	15-20 min	7 días
	Trifusal	Oral	40-50 min	7 días
Bloqueo receptor P2Y₁₂ Irreversible Reversible	Ticlopidina	Oral	30-50 hs	10 días
	Clopidogrel	Oral	8 hs	7 días
	Prasugrel	Oral	7 hs	10 días
	Ticagrelor	Oral	6-12 hs	5 días
Incremento AMPc Activación reversible de adenilciclase Inhibición reversible de fosfo-diesterasa	Dipiridamol	Oral	10 hs	24 horas
	Cilostazol	Oral	10 hs	12-48 horas
Análogo de ATP reversible	Cangrelor	EV	2-5 min.	1 hora
Inhibidores de la GPIIb/IIIa	Abciximab	EV	30 min.	1-2 días
	Tirofiban	EV	1,5-3 horas	4-6 horas
	Eptifibatide	EV	1,2-5 horas	4-8 horas

Aspirina (AAS)

El ácido acetil salicílico es el agente antiplaquetario más comúnmente utilizado.

En varios estudios randomizados en pacientes de alto riesgo se documentó que la aspirina reduce el riesgo de ACV recurrente en un 20 % aproximadamente.

Es un antiagregante plaquetario que pertenece a la familia de los inhibidores de la ciclo oxigenasa plaquetaria y su acción sobre la misma es irreversible y lo hace a través de la acetilación de la serina-529, es por ello que impide la conversión de ácido araquidónico a prostaglandina G₂/H₂ y la conversión de

ésta a tromboxano A₂ (potente inductor de la agregación plaquetaria y la vasoconstricción)⁽¹⁾.

Trifusal

El trifusal (trifluorosalicílico) está relacionado estructuralmente con el AAS, sin embargo, a diferencia de éste, inhibe la fosfodiesterasa del AMPc y del GMPc, hecho que limita la movilización de calcio y la agregación plaquetaria dependiente de calcio. Además, con respecto al AAS tiene una actividad selectiva contra el metabolismo del ácido araquidónico.

dónico en las plaquetas (inhibiendo la COX-1) con escasa actividad sobre el metabolismo del endotelio vascular (falta de inhibición relativa de la COX-2).

Ticlopingina

La ticlopingina es el primer antagonista del receptor P2Y₁₂, es un pro-fármaco que bloquea de manera irreversible dicho receptor. Es biotransformada en el hígado por la activación de CYP2C19 y CYP2B6 en oxiclopingina y luego en su forma activa (tio-lactona).

Su vida media es de aproximadamente 30-50 hs, y su máxima actividad antiplaquetaria se detecta entre 3 y 5 días luego de su ingesta. Su uso fue discontinuado por la incidencia de trombocitopenia y neutropenia.

Clopidogrel

El clopidogrel (tienopiridina de segunda generación) es un antagonista del receptor ADP que inhibe de manera irreversible el receptor P2Y₁₂. Se trata de un pro-fármaco cuyo metabolismo implica dos vías hepáticas. Una de ellas convierte la mayor parte del clopidogrel (hasta un 75%) en metabolitos ácidos inactivos mediante su desesterificación, y la otra vía consta de 2 pasos hepáticos: primero, el clopidogrel se convierte en 2-oxoclopidogrel mediante la acción de las enzimas CYP2C19, CYP1A2 y CYP2B6, y a continuación en metabolito activo mediante CYP2B6, CYP3A, CYP2C9 y CYP2C19.

Al ser sustrato de las enzimas CYP2C y CYP2C19 respectivamente conlleva un riesgo de interacción farmacológica y variaciones genéticas, lo que da como resultado una inhibición plaquetaria impredecible e insuficiente en algunos pacientes.

El clopidogrel tiene una vida media de 7 horas. Su efecto máximo antiagregante se produce a las 2-3 horas luego de una dosis de carga de 600 mg, y la duración de acción es de 5-10 días.

Prasugrel

El prasugrel es una tienopiridina de tercera generación, que no tiene algunas de las limitaciones del clopidogrel. Actúa inhibiendo de manera irreversible la agregación plaquetaria mediada por ADP al antagonizar al receptor P2Y₁₂.

Comparándolo con el clopidogrel produce una inhibición plaquetaria más rápida y con menor variabilidad en sus respuestas. La conversión al metabolito

activo se realiza en un solo paso por medio de ésteres plasmáticos a nivel del citocromo hepático.

Su vida media es de 7 horas y la duración de acción de 5-10 días.

Ticagrelor

Es un inhibidor reversible del receptor P2Y₁₂, de acción directa que bloquea la agregación plaquetaria mediada por ADP. Al ser reversible la agregación plaquetaria se recupera parcialmente alrededor de 12 horas luego de la suspensión.

Por su corta vida se requiere administrar 2 dosis por día. En comparación con el clopidogrel, el ticagrelor ha demostrado mayor potencia y eficacia del efecto antiplaquetario.

Su vida media es de 12 horas y la duración de su efecto de 3-5 días.

Cangrelor

El cangrelor es un inhibidor reversible directo del receptor P2Y₁₂. Su administración es parenteral y alcanza una inhibición plaquetaria predecible a los pocos minutos.

La función plaquetaria se recupera rápido (aproximadamente en 60 minutos) una vez suspendida su administración.

Dipiridamol

El dipiridamol es un modulador del AMP_c que inhibe la absorción de la adenosina del interior de los eritrocitos, plaquetas y células endoteliales. Esta inhibición es dosis-dependiente en concentraciones terapéuticas. Inhibe la fosfodiesterasa 5 lo que aumenta los niveles de GMP_c y la vasodilatación. Estimula la biosíntesis y liberación de prostaglandinas desde el endotelio, aumenta las concentraciones de AMP_c plaquetario que, de esta manera, inhibe adicionalmente la agregación plaquetaria. Presenta además un efecto antiinflamatorio debido a la inactivación de la ciclo-oxigenasa.

Tiene una vida media de 10 horas y la duración del efecto es de 24 horas⁽¹⁾.

Inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa

Es un grupo de fármacos que comparten su mecanismo de acción, el bloqueo de la vía final común de la adhesión/agregación plaquetaria, de la glicoproteína IIb-IIIa.

En la actualidad contamos con 3 fármacos: abcixi-

mab, tirofibrán y el eptifibatide.

Según las recientes guías de ACV los antagonistas del receptor IIb-IIIa para el tratamiento de los eventos isquémicos cerebrales están asociados con un alto riesgo de hemorragia cerebral intracranéica sin beneficios comprobados en cuanto a la muerte y discapacidad.

Se requieren más investigaciones que testeen la eficacia y seguridad de estos medicamentos en dichos pacientes⁽²⁾.

Nuevas drogas antiplaquetarias

La trombina es un potente agonista plaquetario. Las plaquetas expresan PAR1 y PAR4, con diferente afinidad por la trombina. El receptor PAR1 puede inhibir el efecto de la trombina sin deteriorar su efecto sobre la coagulación. En el estudio TRAP28-TIMI50 se randomizaron 26449 pacientes con historia de IAM, ACV isquémico y enfermedad arterial periférica (EAP) para evaluar varopaxar 2,5 mg/día más aspirina o un inhibidor de P2Y₁₂ contra placebo más un antiagregante plaquetario en un seguimiento de 30 meses.

El punto final de eficacia primaria fue muerte por causa cardiovascular o ACV. Luego de 2 años de seguimiento el comité encargado del monitoreo de seguridad, recomendó discontinuar el tratamiento en pacientes con historia de ACV debido al riesgo de hemorragia intracerebral.

El estudio demostró que en el paciente con enfermedad aterosclerótica vascular estable y sin historia de ACV o AIT, la terapia crónica con varopaxar reduce el ACV isquémico.

El ACV hemorrágico primario fue incrementado con el uso de voropaxar, pero, por otra parte, hay una reducción significativa de otros tipos de ACV. Cuando se detectó el primer ACV isquémico y se suspendió el voropaxar no hubo incremento en el riesgo de hemorragia intracerebral.

El voropaxar fue aprobado por la FDA para el tratamiento de eventos cardiovasculares en pacientes con historia de IAM o EAP, pero está contraindicado en pacientes con ACV previo, AIT o sangrado activo^(3,4).

Glicoproteína VI (GPVI)

Es el principal receptor de colágeno de la plaqueta y pertenece a la familia de símil-inmunoglobulinas a través de la señal de receptores de la cadena FcR α .

En una revisión reciente que ha sido publicada, la

GPVI es una diana para drogas antiplaquetarias en varias situaciones.

El revacept es un anticuerpo potente y seguro que inhibe la GPVI.

Hay ensayos clínicos que han demostrado que revacept es un nuevo antiplaquetario seguro y bien tolerado con un perfil farmacocinético dosis dependiente con inhibición específica de la agregación plaquetaria sin alterar la hemostasia normal.

Los estudios clínicos que investigan dicho agente antiplaquetario siguen aún en curso⁽⁴⁾.

Glicoproteína Ib-VWF (GP Ib-VWF)

La ausencia del complejo GP Ib-V-IX se observa en el síndrome de Bernard-Soulier, una enfermedad hemorrágica caracterizada por trombocitopenia y macroplaquetas.

La diana de GP Ib-VWF es interrumpir los pasos precoces y tardíos de la formación del trombo. El fragmento Fab del ATC anti GP Ib α demostró protección en los modelos experimentales de ACV en ratones, sin inducir un sangrado excesivo.

La diana de la GP Ib-VWF parece ser promisoría en el tratamiento del ACV isquémico, pero debido a que puede tener riesgo de sangrado se necesitan futuros estudios clínicos para conocer su real eficacia y seguridad

Hay trabajos de reperfusión de trombosis en arteria cerebral en ratones de guinea por el bloqueo de la GP Ib-VWF con el ALX-0081 (nano anticuerpo). La mencionada reperfusión reduce el área del infarto cerebral sin incrementar el sangrado intracerebral.

Estos hallazgos señalan la importancia del rol fisiopatológico del VWF en el ACV isquémico y puede abrir nuevos caminos de investigación para su terapia^(4,5). (Ver **Tabla 2** en la página siguiente)

En una publicación reciente del mes de junio del corriente año en la revista *Blood* se documentó que existe una supresión selectiva y muy potente de la formación del trombo plaquetario en la placa aterosclerótica en humanos por varios inhibidores de la tirosinkinasa de Bruton (Btk: *Bruton tyrosine kinase*), entre ellos el ibrutinib.

El Btk tiene una diana selectiva sobre la GPIb y GPVI. Los autores del estudio concluyen que deben realizarse más estudios, dado que potencialmente dicha droga junto a otras podrían mejorar la eficacia del tratamiento anti-aterotrombótico⁽⁶⁾. (Ver **Figura 1** en la página siguiente)

Tabla 2

Agentes antiplaquetarios corrientes inhiben procesos importantes, tanto en hemostasia como en trombosis, y los regímenes más intensivos están asociados con aumento de sangrado.

La formación de trombos es un proceso dinámico y modulado y han sido identificadas estrategias terapéuticas que pueden no alterar la hemostasia.

Entre ellas:

INHIBIDORES DE LA INTERACCIÓN DE VWF-GPIB

- ARC1779 (anti VWF-aptamer)
- Caplacizumab (anticuerpo anti A1-VWF)

INHIBIDORES DE LA INTERACCIÓN ENTRE COLÁGENO y la GPVI

- Unión de la GPVI a MoAb (9012,2) humanizado ligante.
- Fusión del dímero GPVI con la proteína Fc (Revacept)

INHIBIDORES DE CEBADORES PLAQUETARIOS.

- Antagonismo de la PGE₂ con el receptor DG-041
- Inhibición de MMP-2

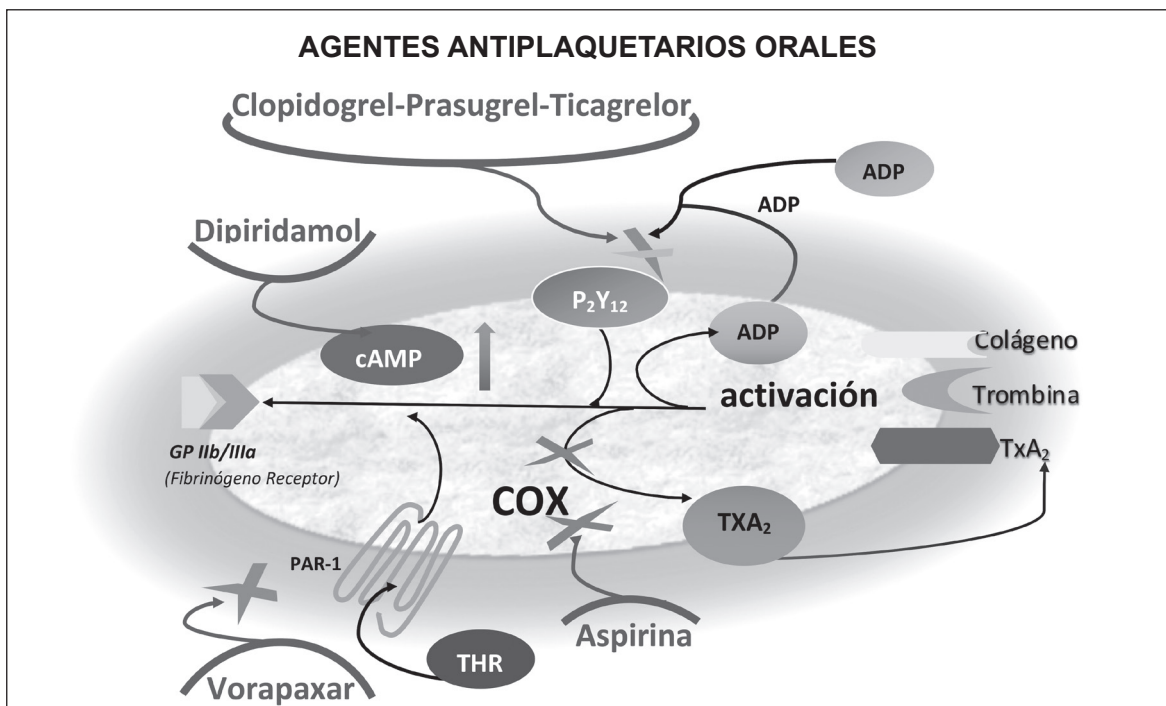


Figura 1. Sitios de acción de las drogas antiplaquetarias

Tratamiento antiplaquetario en ACV isquémico y AIT

Las recomendaciones de tratamiento consisten en un gran número de guías en la práctica clínica neurológica basadas en trabajos científicos tales como ensayos, guías de la Asociación Americana de Cardiología y de la Asociación Americana de Accidente Cerebrovascular, entre otras.

El rango de riesgo de ACV isquémico es del 3 al 15% después de un episodio isquémico menor o AIT. En varios estudios se ha demostrado que el AAS reduce el riesgo de ACV recurrente en alrededor de un 20%.

La administración de AAS es recomendada en pacientes con ACV isquémico dentro de las 24-48 horas luego del comienzo de los síntomas. La seguridad y beneficio del AAS fue determinada por múltiples estudios con una dosis inicial entre 160 y 325 mg.

En las guías recientes se mencionan los últimos estudios y recomendaciones, donde se plantean los distintos esquemas basándose en el hecho de que los pacientes que presentan ACV menor o AIT tratados durante 21 días con doble esquema antiplaquetario (AAS más clopidogrel) iniciado dentro de las 24 horas se pueden beneficiar al prevenir un ACV secundario precoz por un período de 90 días de iniciados los síntomas. En base a estos conceptos se mencionarán varios estudios recientes donde se ha investigado con un nuevo enfoque el manejo terapéutico.

El estudio CHANCE fue realizado en China entre los años 2009-2012. Se trata de un estudio randomizado donde fueron asignados 5170 pacientes dentro de las primeras 24 horas de iniciados los síntomas. Fue diseñado para valorar la terapia combinada clopidogrel y AAS posterior a un AIT o ACV leve, donde dicha combinación podría reducir el riesgo temprano de recurrencia, comparado con AAS sola. Se utilizó una muestra de pacientes mayores de 40 años con diagnóstico de AIT de alto riesgo (puntaje ABCD mayor de 4) o ACV leve (NIHSS menor de 3).

Los resultados del estudio CHANCE mostraron que el 8.2% de los pacientes que recibían AAS-clopidogrel tuvieron ACV mientras que en el grupo de la AAS sólo lo padecieron el 11.7% (cociente de riesgo [CR], 0,68%; 95% intervalo de confianza [IC], 0,57 a 0,81; $p < 0.001$).

La hemorragia de moderada a severa ocurrió en siete pacientes (0.3%) del grupo AAS- clopidogrel y ocho pacientes (0.3%) en el grupo AAS ($p = 0.73$).

La conclusión del estudio determinó que la combinación clopidogrel-AAS fue superior al AAS solo para reducir el riesgo de ACV dentro de los primeros 90 días, y no se observó incremento en riesgo hemorrágico⁽⁷⁾.

Las restricciones étnicas de la población y otros parámetros del ensayo limitan la generalización de los resultados. Por lo tanto la recomendación del clopidogrel y aspirina no se puede sugerir rutinariamente según las guías de ACV 2018⁽²⁾.

El estudio POINT TRIAL publicado en mayo de 2018 en *The New England Journal of Medicine* fue internacional a diferencia del CHANCE.

Se estudió una población 4881 pacientes de 269 centros donde se compararon 2 grupos; uno tratado con aspirina-clopidogrel y el otro con aspirina sola. El objetivo de eficacia primaria fue evaluar evento isquémico mayor, el cual fue definido como ACV isquémico, IAM o muerte por isquemia vascular dentro de los 90 días. El resultado del estudio mostró que la combinación de clopidogrel y aspirina fue asociada con bajo riesgo de evento isquémico mayor y un alto riesgo de hemorragia mayor comparado con aspirina sola a los 90 días.

El evento isquémico mayor ocurrió en el 5% de los pacientes que recibían clopidogrel-aspirina y en el 6,5% de los que recibían aspirina-placebo (CR; 0.75; IC 0.59 a 0.95; $p = 0.02$). La mayoría de los eventos ocurrieron dentro de la primera semana de iniciados los síntomas. Los casos de hemorragia mayor fueron del 0,9% en el grupo clopidogrel-aspirina y de 0,4% en el grupo aspirina-placebo. (CR; 2.32; IC 95; 1.10 a 4.87; $P = 0.02$).

La conclusión del estudio determinó que en los casos de ACV menor y los de alto riesgo de AIT los pacientes que recibían la combinación clopidogrel-aspirina tenían bajo riesgo de evento isquémico mayor, pero tenían alto riesgo de hemorragia mayor a los 90 días en comparación a los que recibían AAS-placebo⁽⁸⁾.

El estudio CHARISMA (clopidogrel-aspirina versus aspirina sola para la prevención de eventos aterotrombóticos) fue diseñado por el Dr. Eric J. Topol y monitoreado por el Centro Cardiovascular de la *Cleveland Clinic*. En este estudio se evaluó el tratamiento con clopidogrel-aspirina versus AAS solo en una población de pacientes de alto riesgo para eventos aterotrombóticos. La terapia dual no agregó beneficio clínico significativo en reducir el riesgo de

IAM, ACV o muerte de causa vascular e implicó un mayor riesgo de sangrado⁽⁹⁾.

Otro estudio de características similares es el MATCH, donde se evidencia que la combinación no agregó beneficio clínico para la prevención e implicó mayor riesgo de sangrado.

En el estudio ESPS-2 (*European Stroke Prevention Study-2*) en el que se evaluó la combinación de AAS 50 mg + 400 mg de dipiridamol de liberación prolongada *versus* AAS 50 mg-placebo no se encontró diferencia de eficacia terapéutica en dichos esquemas. El estudio PROFESS donde se comparó 25 mg AAS + 200 mg de dipiridamol de liberación prolongada *versus* clopidogrel para la prevención de ACV recurrente, no se demostró evidencia de superioridad en los 2 tratamientos⁽¹⁰⁾.

En otros estudios en la misma línea, como el CARESS Y CLAIR, se encontró superioridad de la terapia dual sobre la monoterapia. En ellos se utilizaron procedimientos de ultrasonido doppler transcraneal para detectar señales embólicas. Se demostró que el uso de clopidogrel + aspirina es superior al AAS solo para reducir la señal embólica y esto se correlaciona con el pronóstico de eventos clínicos⁽¹¹⁾.

En el estudio TARDIS evaluaron un triple esquema de agentes antiplaquetarios en pacientes con isquemia cerebral aguda para prevenir eventos recurrentes. Se randomizaron 3096 pacientes en 2 ramas. Una recibió un triple esquema con AAS, clopidogrel y dipiridamol y la otra recibió un tratamiento acorde a las guías.

El triple esquema no reduce la incidencia y severidad del ACV recurrente o AIT, pero sí tiene un incremento significativo del riesgo de sangrado mayor. Dicho esquema no se debe utilizar de rutina en la práctica clínica⁽¹²⁾.

La comparación de ticagrelor *versus* aspirina en ACV agudo y AIT fue publicado en el estudio SOCRATES. En cuanto a los resultados no se hallaron diferencias en las manifestaciones de sangrado en los 2 grupos y el ticagrelor no fue superior a la aspirina en reducir el rango de ACV, IAM y muerte a los 90 días⁽¹³⁾.

Conclusiones

La enfermedad cerebrovascular según la OMS representa la segunda causa de muerte y primera de discapacidad entre los adultos a nivel global.

Un ACV leve o un AIT son factores de riesgo de

recurrencia de otro evento isquémico cerebrovascular, y esto es un aspecto de gran importancia en la prevención secundaria.

El diagnóstico precoz de un ACV es imperativo para indicar un tratamiento adecuado. De la evaluación del paciente surge la terapia a realizar, por una parte, puede ser candidato a fibrinólisis o trombectomía mecánica, y por otro lado a la prevención secundaria con agentes antiplaquetarios.

La monoterapia con aspirina continúa siendo el medicamento más ampliamente estudiado y utilizado. Las dosis son muy variables pueden ir de 25 mg a 1200 mg, siendo las más utilizadas para largo plazo de 75-100 mg y la dosis de carga de 160-325 mg.

Hay estudios donde se sugiere una mayor efectividad y con un buen perfil de seguridad con la terapia combinada AAS-clopidogrel. Los resultados deben interpretarse de forma cautelosa y hasta el momento no se puede generalizar su indicación, por lo que las guías todavía no han incorporado en forma completa la terapia dual.

Existen nuevos fármacos con distintas dianas sobre la adhesión y agregación plaquetaria que en el futuro podrían incorporarse a los tratamientos actuales.

Declaración de conflictos de interés:

El autor declara que no posee conflictos de interés.

Bibliografía

1. Eikelboom JW, Hirsh J, Spencer FA y col. Antiplatelet Drugs. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012; 141(2) (suppl): e89S-e119S.
2. Power WJ, Rabinstein AA, Ackerson T y col. 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(3): e46-110.
3. Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP y col. The TRA 2P-TIMI50 Steering Committee and Investigators. Vorapaxar in the Secondary Prevention of Atherothrombotic Events. N Engl J Med. 2012; 366:1404-13.
4. Gachet C. Antiplatelet drugs: which targets for which treatments?. J Thromb Haemost. 2015; 13 (Suppl. 1): S313-S22.

5. Momi S, Tantucci M, Van Roy M y col. Reperfusion of cerebral artery Thrombosis by the GPIIb-VWF blockade with the Nanobody ALX-0081 reduces brain infarct size in guinea pigs. *Blood*. 2013; 121(25):5088-5097.
6. Busygina K, Jamsbi J, Sailer T y col. Oral Bruton tyrosine kinase inhibitors selectively block atherosclerotic plaque- Triggered thrombus formation in humans. *Blood*. 2018; 131(24): 2605-16.
7. Yongjun W, Yilong W, Xingquan Z y col. CHANCE Investigators. Clopidogrel with Aspirin in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Eng. J Med*. 2013; 369:11-19.
8. Jhonston SC, Easton D, Farrant M y col. Treatment Trials Network, and the POINT Investigators. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. *N Engl J Med*. May 16, 2018.
9. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W y col. CHARISMA Investigators. Clopidogrel and Aspirin versus Aspirine Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events. *N Engl J Med*. 2006; 354:1706-17.
10. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S y col. PRoFESS Study Group. Aspirin and Extended-Release Dipyridamole versus Clopidogrel for Recurrent Stroke. *N Engl J Med*. 2008; 359: 1238-51.
11. Markus HS, Droste DW, Kaps M y col. 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: 2233-2240.
12. Bath PM, Woodhouse LJ, Appleton JP y col. Antiplatelet therapy with aspirin, clopidogrel, and dipyridamole versus clopidogrel alone or aspirin and dipyridamole in patients with acute cerebral ischaemia (TARDIS): a randomized, open-label, phase 3 superiority trial. *Lancet*. 2018; 391: 850-59.
13. Jhonston SC, Amarenco P, Albers GW y col. Socrates Steering Committee and Investigator. Ticagrelor versus Aspirin in Acute Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med*. 2016; 375:35-43.