

Bibliografía Resumida y Comentada sobre:

Ticagrelor and Aspirin or Aspirin Alone in Acute Ischemic Stroke or TIA

Ticagrelor y Aspirina o Aspirina únicamente en el Accidente Cerebrovascular Isquémico Agudo o Accidente Isquémico Agudo

S. Claiborne Johnston, M.D., Ph.D., Pierre Amarenco, M.D., Hans Denison, M.D., Ph.D., Scott R. Evans, Ph.D., Anders Himmelmann, M.D., Ph.D., Stefan James, M.D., Ph.D., Mikael Knutsson, Ph.D., Per Ladenvall, M.D., Ph.D., Carlos A. Molina, M.D., Ph.D., and Yongjun Wang, M.D., for the THALES Investigators*

From the Dean's Office, Dell Medical School, University of Texas at Austin, Austin (S.C.J.); the Department of Neurology and Stroke Center, Bichat–Claude Bernard Hospital, University of Paris, Paris (P.A.); Biopharmaceuticals Research and Development, AstraZeneca, Gothenburg (H.D., A.H., M.K., P.L.), and the Department of Medical Sciences, Uppsala University, Uppsala (S.J.) — both in Sweden; the Biostatistics Center, George Washington University, Washington, DC (S.R.E.); the Stroke Unit, Vall d'Hebron Hospital, Barcelona (C.A.M.); and the Department of Neurology, Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing (Y.W.). Address reprint requests to Dr. Johnston at the Dean's Office, Dell Medical School, University of Texas at Austin, 1501 Red River St., Austin, TX 78712, or at clay.johnston@utexas.edu. *A full list of the THALES Investigators is provided in the Supplementary Appendix, available at NEJM.org.

Para ver el artículo en su versión original haga [click aquí](#).

Dr. Gabriel Persi – Buenos Aires, Argentina

BACKGROUND: Trials have evaluated the use of clopidogrel and aspirin to prevent stroke after an ischemic stroke or transient ischemic attack (TIA). In a previous trial, ticagrelor was not better than aspirin in preventing vascular events or death after stroke or TIA. The effect of the combination of ticagrelor and aspirin on prevention of stroke has not been well studied.

METHODS: We conducted a randomized, placebo-controlled, double-blind trial involving patients who had had a mild-to-moderate acute noncardioembolic ischemic stroke, with a National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score of 5 or less (range, 0 to 42, with higher scores indicating more severe stroke), or TIA and who were not undergoing thrombolysis or thrombectomy. The patients were assigned within 24 hours after symptom onset, in a 1:1 ratio, to receive a 30-day regimen of either ticagrelor (180-mg loading dose followed by 90 mg twice daily) plus aspirin (300 to 325 mg on the first day followed by 75 to 100 mg daily) or matching placebo plus aspirin. The primary outcome was a composite of stroke or death within 30 days. Secondary outcomes were first subsequent ischemic stroke and the incidence of disability within 30 days. The primary safety outcome was severe bleeding.

RESULTS: A total of 11,016 patients underwent randomization (5523 in the ticagrelor–aspirin group and 5493 in the aspirin group). A primary-outcome event occurred in 303

patients (5.5%) in the ticagrelor–aspirin group and in 362 patients (6.6%) in the aspirin group (hazard ratio, 0.83; 95% confidence interval [CI], 0.71 to 0.96; $P=0.02$). Ischemic stroke occurred in 276 patients (5.0%) in the ticagrelor–aspirin group and in 345 patients (6.3%) in the aspirin group (hazard ratio, 0.79; 95% CI, 0.68 to 0.93; $P=0.004$). The incidence of disability did not differ significantly between the two groups. Severe bleeding occurred in 28 patients (0.5%) in the ticagrelor–aspirin group and in 7 patients (0.1%) in the aspirin group ($P=0.001$).

CONCLUSIONS: Among patients with a mild-to-moderate acute noncardioembolic ischemic stroke (NIHSS score ≤ 5) or TIA who were not undergoing intravenous or endovascular thrombolysis, the risk of the composite of stroke or death within 30 days was lower with ticagrelor–aspirin than with aspirin alone, but the incidence of disability did not differ significantly between the two groups. Severe bleeding was more frequent with ticagrelor.

(Funded by AstraZeneca; THALES ClinicalTrial.gov number, NCT03354429.)

Ticagrelor y aspirina o aspirina sola en accidente cerebrovascular isquémico agudo o AIT

ANTECEDENTES: Se ha evaluado en ensayos el uso de clopidogrel y aspirina para prevenir un accidente cerebrovascular (ACV) después de un ACV isquémico o un ataque isquémico transitorio (AIT). En un ensayo anterior, el ticagrelor no fue mejor que la aspirina para prevenir eventos vasculares o la muerte después de un accidente cerebrovascular o AIT. El efecto de la combinación de ticagrelor y aspirina en la prevención del ACV aún no ha sido bien estudiado.

MÉTODOS: Llevamos a cabo un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en el que participaron pacientes que habían tenido un ACV isquémico no cardioembólico agudo leve a moderado, con una puntuación de la Escala de ACV del Instituto Nacional de Salud (NIHSS) de 5 o menos (rango, 0 a 42, indicando con puntuaciones más altas un ACV más grave) o AIT, y que no se sometieron a trombólisis o trombectomía. Los pacientes fueron asignados dentro de las 24 horas posteriores al inicio de los síntomas, en una proporción de 1: 1, para recibir un régimen de 30 días de ticagrelor (dosis de carga de 180 mg seguida de 90 mg dos veces al día) más aspirina (300 a 325 mg en el primer día seguido de 75 a 100 mg por día) o el correspondiente placebo más aspirina. El resultado primario fue una combinación de ACV o muerte, dentro de los 30 días. Los resultados secundarios fueron el primer ACV isquémico subsiguiente y la incidencia de discapacidad dentro de los 30 días. El resultado primario de seguridad fue un sangrado severo.

RESULTADOS: Un total de 11.016 pacientes fueron aleatorizados (5523 en el grupo de ticagrelor - aspirina y 5493 en el grupo de aspirina). Se produjo un evento de resultado primario en 303 pacientes (5,5%) en el grupo de ticagrelor - aspirina y en 362 pacientes (6,6%) en el grupo de aspirina (cociente de riesgos (*hazard ratio*), 0,83; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,71 a 0,96; $P = 0.02$). El ACV isquémico ocurrió en 276 pacientes (5.0%) en el grupo de ticagrelor - aspirina y en 345 pacientes (6.3%) en el grupo de aspirina (*hazard ratio*, 0.79; IC 95%, 0.68 a 0.93; $P = 0.004$). La

incidencia de discapacidad no difirió significativamente entre los dos grupos. Se produjo hemorragia grave en 28 pacientes (0,5%) en el grupo de ticagrelor - aspirina y en 7 pacientes (0,1%) en el grupo de aspirina ($P = 0,001$).

CONCLUSIONES: Entre los pacientes con un accidente cerebrovascular isquémico no cardioembólico agudo leve a moderado (puntaje NIHSS ≤ 5) o AIT que no se sometieron a trombólisis intravenosa o endovascular, el riesgo de la combinación de accidente cerebrovascular o muerte dentro de los 30 días fue menor con ticagrelor-aspirina que con aspirina sola, pero la incidencia de discapacidad no difirió significativamente entre los dos grupos. El sangrado severo fue más frecuente con ticagrelor. (Financiado por AstraZeneca; Número de THALES en ClinicalTrial.gov, NCT03354429.)

COMENTARIO

Es conocido que en la prevención de la recurrencia del ACV isquémico, la doble antiagregación a largo plazo no ha demostrado utilidad principalmente, por el aumento de los casos de sangrado ⁽¹⁾; sin embargo recientemente en los últimos 10 años, ha surgido evidencia que en pacientes seleccionados, con ACV menor o AIT no cardioembólico, un período de tratamiento corto con aspirina y clopidogrel puede ser beneficioso al disminuir discretamente la tasa de recurrencia, con un aceptable nivel de seguridad ^(2, 3).

Hay que tener en cuenta, en este punto, que la tasa de recurrencia temprana del ACV isquémico no cardioembólico difiere sustancialmente según la etiología de este ⁽⁴⁾, siendo mayor en el caso de una estenosis carotídea significativa que en el caso de enfermedad de pequeño vaso, sin embargo, esto suele no ser considerado en detalle en los estudios de doble antiagregación. En líneas generales el riesgo de recurrencia en los primeros meses de un ACV menor o un AIT, en promedio ronda el 8% a los 7 días, 11% al mes y 17% a los 3 meses ⁽⁵⁾.

En el estudio SOCRATES ⁽⁶⁾ ticagrelor no demostró ser mejor que la aspirina en la prevención de la recurrencia del ACV isquémico e infarto de miocardio, sin embargo, un subanálisis mostró mejores resultados en aquellos que suspendieron la aspirina dentro de los 7 días de iniciado el ticagrelor, dando pie al desarrollo de un trial que evalúe la combinación de ambos antiagregantes.

El presente estudio THALES ⁽⁷⁾ evaluó la recurrencia de ACV isquémico a 30 días. Es un estudio financiado por AstraZeneca, con un diseño multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos. Es un ensayo internacional que se realizó en 414 centros de 28 países.

El estudio evaluó 11016 pacientes mayores de 40 años, con ACV de etiología no cardioembólica, y un puntaje en la escala de NIHSS de 5 o menos, o bien AIT con un puntaje de ABCD2 mayor o igual a 6, o asociado a estenosis ipsilateral mayor o igual al 50%. El esquema de tratamiento fue una carga de ticagrelor con 180mg vía oral (2 comprimidos de 90mg) dentro de las 24hs de los síntomas, seguido de 90mg dos veces por día durante un mes. No se incluyeron pacientes tratados con trombólisis endovenosa, trombectomía, indicación de anticoagulación o uso de otro antiagregante

distinto de la aspirina, ni en quienes se planificó una endarterectomía. Tampoco se incluyó individuos con diátesis hemorrágica conocida o trastorno de la coagulación, antecedentes de hemorragia intracerebral, hemorragia gastrointestinal en los últimos 6 meses o cirugía mayor en los 30 días previos.

El punto final primario fue ACV o muerte, presentándose en el 5,5% del grupo de ticagrelor y aspirina y 6,6% del grupo de aspirina sola, presentado un *Hazard Ratio* (HR) de 0.83 (IC: 0.71–0.96) y un valor de $p:0.02$. Separando ambos puntos finales primarios, el grupo de ticagrelor y aspirina presentó menos ACV (5,1 vs. 6,3% HR 0.81 (IC: 0.69-0.95)) y una no significativa mayor mortalidad (0,6 vs. 0,5% HR: 1.33 (IC: 0.81–2.19)). Las complicaciones hemorrágicas severas fueron bajas, pero significativamente mayores en el grupo con ticagrelor (0,5 vs. 0,1% HR 3.99 (IC: 1.74–9.14), $p:0.001$). La discontinuación del tratamiento por algún tipo de sangrado fue significativamente más alta en el grupo con ticagrelor (2,8 vs. 0,6% HR 4.80 (IC: 3.28–7.02), $p<0.001$). Respecto a la discapacidad no hubo diferencias entre los grupos para un Rankin >1 .

Este estudio nos ofrece una alternativa al uso de clopidogrel más aspirina en el ACV menor (NIHSS menor o igual a 5) y el AIT. Otro estudio reciente ⁽⁸⁾ muestra que la inhibición plaquetaria por ticagrelor es mayor que con clopidogrel y que existiría una tendencia a un mejor grado de prevención, aunque sin datos significativos. No hay que olvidar que este estudio no demostró que la combinación con ticagrelor reduzca los eventos discapacitantes respecto de aspirina sola, mientras que la combinación con clopidogrel en análisis posteriores indicarían que sí ⁽⁹⁾.

Es importante remarcar dos puntos significativos a tener en cuenta al momento de llevar a la práctica estos resultados, el primero es recordar la población en que se ha probado la utilidad, ya que cuando el beneficio es porcentualmente tan pequeño, se vuelve más importante respetar la población que se demostró seguridad y efectividad. Segundo, es necesario, dada la diferencia significativa de costos entre ticagrelor y clopidogrel (siendo que además este último cuenta con una gran cantidad genéricos en nuestro medio) la necesidad de realizar análisis fármaco económicos locales.

Referencias

1. Alexandria Stringberg, Ryan Camden, Kathryn Qualls, Syed H. Naqvi. Update on Dual Antiplatelet Therapy for Secondary Stroke Prevention. *Mo Med*. 2019 Jul-Aug; 116(4): 303–307.
2. Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2013; 369:11-9.
3. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, et al. Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA. *N Engl J Med* 2018; 379:215-25.
4. J K Lovett, A J Coull, P M Rothwell. Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies. *Neurology* 2004; 62(4):569-73

5. Coull AJ, Lovett JK, Rothwell PM. Population based study of early risk of stroke after transient ischaemic attack or minor stroke: implications for public education and organisation of services. *BMJ* 2004; 328: 326-8.
6. Johnston SC, Amarenco P, Albers GW, et al. Ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2016; 375: 35-43.
7. S. Claiborne Johnston, Pierre Amarenco, Hans Denison, et al. Ticagrelor and Aspirin or Aspirin Alone in Acute Ischemic Stroke or TIA. *N Engl J Med* 2020; 383:207-17.
8. Yang Y, Chen W, Pan Y, et al. Ticagrelor Is Superior to Clopidogrel in Inhibiting Platelet Reactivity in Patients With Minor Stroke or TIA. *Front Neurol* 2020; 11:534
9. Pan Y, Elm JJ, Li H, et al. Outcomes associated with clopidogrel-aspirin use in minor stroke or transient ischemic attack: a pooled analysis of Clopidogrel in High-Risk Patients With Acute Non-Disabling Cerebrovascular Events (CHANCE) and PlateletOriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke (POINT) trials. *JAMA Neurol* 2019; 76:1466-73