

DOBLE TERAPIA ANTIAGREGANTE EN PACIENTES CON ACCIDENTE CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO AGUDO. RECOMENDACIÓN DEL GRUPO *CIERTO*

ARIEL IZCOVICH, DIEGO CARUSO, MATÍAS TISI BAÑA, FEDERICO BOTTARO, JAVIER POLLÁN, EZEQUIEL SAAVEDRA, HUGO N. CATALANO

Grupo CIERTO (Club interhospitalario de lectura crítica para recomendar basados en pruebas), Buenos Aires, Argentina

Resumen El inicio precoz del tratamiento con antiagregantes plaquetarios es considerado el estándar de cuidado para pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo. Distintos esquemas de antiagregación se han comparado con resultados que sugieren que la combinación de múltiples antiagregantes se asocian a menor riesgo de recurrencia de accidente cerebrovascular (ACV) pero a expensas de un aumento en el riesgo de sangrado, lo que a largo plazo termina opacando dichos beneficios. Sin embargo, considerando que el riesgo de recurrencia de ACV es mayor en el periodo inmediato al evento, la indicación de doble tratamiento antiagregante por tiempos limitados podría asociarse a beneficios relevantes. Con este concepto, se realizó una revisión sistemática rápida con el objetivo de evaluar el efecto del tratamiento con doble antiagregación por un periodo corto intentando maximizar el beneficio y reducir al mínimo el riesgo de sangrado. Se incluyeron todos los estudios primarios identificados en los que se comparó un esquema de doble antiagregación, iniciado en el periodo agudo del evento índice (ACV o accidente isquémico transitorio - AIT), contra un esquema de simple antiagregación. El cuerpo de la evidencia mostró que la intervención (doble antiagregación) reduce el riesgo de recurrencia de ACV y probablemente se asocia a un aumento marginal en el riesgo de sangrado mayor. Sugerimos indicar doble esquema antiplaquetario para el tratamiento inicial de pacientes con ACV isquémico menor (Score NIH < o igual a 3 o AIT).

Palabras clave: ictus, accidente isquémico transitorio, doble antiagregación, sangrado, aspirina, clopidogrel

Abstract *Dual antiplatelet therapy for secondary stroke prevention in patients with acute ischemic stroke. CIERTO group recommendation.* One of the main pillars of acute ischemic stroke management is antiplatelet therapy. Different treatment schemes have been compared, suggesting that the combination of multiple antiplatelet drugs is associated with a reduced risk of stroke recurrence. However, it has also been associated with an increased risk of bleeding complications which, in the long term, surpasses the mentioned benefits. However, considering that most stroke recurrences occur in the short term, a time limited double antiplatelet scheme could result in significant benefits to patients with acute ischemic stroke. On this basis, we conducted a rapid systematic review of the literature in order to evaluate the effects of a short-term double antiplatelet therapy both on stroke recurrence and complications. All trials comparing double versus single antiplatelet therapy in patients with acute ischemic stroke were included. Results showed that double therapy reduces recurrence risk but probably marginally increases major bleeding complications. We suggest double antiplatelet therapy for the initial management of patients with minor (Score NIH < or equal to 3 or transient ischemic attack -TIA) acute ischemic stroke.

Key words: stroke, transient ischemic attack, double antiplatelet therapy, bleeding, aspirin, clopidogrel

Uno de los ejes principales de la atención de pacientes con ACV isquémico es el tratamiento antitrombótico. Desde la publicación de los estudios IST¹ y CAST² el inicio precoz del tratamiento con antiagregantes plaquetarios se transformó un estándar de cuidado para el ACV isquémico agudo³.

Distintos esquemas de antiagregación han sido comparados con resultados que sugieren que la combinación de múltiples antiagregantes se asocia a menor riesgo de recurrencia de ACV pero a expensas de un aumento en el riesgo de sangrado⁴. Fundamentándose en el hecho de que el riesgo de recurrencia de ACV isquémico es particularmente elevado en el periodo inmediato (30 a 90 días) al evento índice⁵, se han desarrollado múltiples investigaciones en los últimos años^{6,7} en las que se evaluó el efecto del tratamiento con doble antiagregación por un periodo corto intentando maximizar el beneficio y reducir al mínimo el riesgo de sangrado.

Recibido: 23-I-2019

Aceptado: 18-VII-2019

Dirección postal: Hugo N. Catalano, Dr. J. F. Aranguren 42 1° A, 1405 Buenos Aires, Argentina

e-mail: hcatalano@fmed.uba.ar

La iniciativa

El grupo *CIERTO* (Club interhospitalario de lectura crítica para recomendar basados en pruebas) es una colaboración abierta (todos aquellos interesados en participar pueden hacerlo) de profesionales médicos de distintos centros de salud los cuales se reúnen periódicamente desde el año 2015. El objetivo del grupo es el de mejorar la utilización de pruebas en la toma de decisión en cuestiones relacionadas al cuidado de la salud en Argentina. Para ello, en cada una de las reuniones se discuten preguntas relevantes analizando en profundidad el cuerpo de evidencia científica existente y concluyendo con una recomendación en respuesta al interrogante planteado. Esta publicación representa el primer paso de la colaboración *CIERTO* hacia la difusión del trabajo que realiza.

La pregunta

¿Debe indicarse doble esquema antiagregante plaquetario en pacientes con ACV/ accidente isquémico transitorio (AIT) agudo?

A continuación se detalla la pregunta siguiendo el formato *PICO* Población/Intervención/Comparación/Desenlace): Población, pacientes que hubiesen sufrido un ACV/ AIT isquémico agudo; Intervención y comparador; doble terapia antiagregante vs. simple terapia antiagregante; Desenlaces, muerte, recurrencia de ACV, discapacidad y sangrado mayor

Metodología utilizada

Con el objetivo de identificar toda la evidencia relevante a fin de contestar la pregunta planteada, se realizó una búsqueda sistemática de evidencia. La estrategia se organizó según una estructura tipo paraguas en la que, en primera instancia, se buscaron revisiones sistemáticas (RS) y guías de práctica clínica con el objeto de identificar las citas en ellas incluidas y, en segunda instancia, se realizó una búsqueda complementaria de estudios primarios no incluidos en las RS y en las guías de práctica clínica (GPC) identificadas. La búsqueda se realizó en Medline a través de PubMed utilizando el filtro de *clinical queries* y Epistemonikos. Los términos de búsqueda utilizados fueron: "Stroke" AND "Dual". Fueron incluidos todos los estudios primarios identificados en los que se comparó un esquema de doble antiagregación, iniciado en el periodo agudo del evento índice (ACV o AIT), contra un esquema de simple antiagregación. Cuando fue posible, se combinaron los resultados de los estudios mediante metaanálisis, utilizando el método estadístico Mantel-Haenzel con el *software review manager* v5.3.

Analizamos y resumimos el cuerpo de la evidencia siguiendo los postulados del grupo *GRADE*⁸.

Seleccionamos estudios que incluyeran pacientes que hubiesen sufrido ACV/AIT agudo. tratados con doble terapia antiagregante vs. monoterapia. Se tomaron como desenlaces principales: muerte, recurrencia de ACV, discapacidad y sangrado mayor No se incluyeron en la pregunta estudios de pacientes que hayan sido tratados previamente con antiagregantes.

Sustento bibliográfico

Encontramos una revisión sistemática publicada recientemente, en la que se realizó una búsqueda que consideramos apropiada (hasta mayo de 2018) de estudios primarios. No hallamos estudios adicionales publicados *a posteriori*. De los 18 estudios incluidos en dicha revisión^{6, 7, 9, 24}, ocho^{6, 9, 11-14, 18} cumplieron con los criterios de inclusión del presente análisis. Los restantes 10 estudios^{10, 15-17, 19-24} fueron excluidos, en ocho la intervención no había sido implementada estrictamente como parte del manejo de la etapa aguda del evento índice (dentro de las 72 h)^{15, 17, 19-24} mientras que en los otros dos^{10, 16} la intervención no se había implementado en forma apropiada (Tabla 1).

Resultado del análisis sobre beneficios y perjuicios

Los resultados del análisis se detallan en la Tabla 2. A manera de resumen, el cuerpo de la evidencia mostró que la intervención (doble antiagregación) reduce el riesgo de recurrencia de ACV (7 a 36 pacientes menos cada 1000 sufrirán una recurrencia de ACV) y probablemente aumente el riesgo de sangrado mayor (3 pacientes más cada 1000 tratados presentarán un sangrado mayor asociado). La certeza en el cuerpo de la evidencia resultó alta para el desenlace de recurrencia de ACV y moderada para el desenlace sangrado mayor. Para este último desenlace los resultados de los estudios resultaron heterogéneos (algunos mostraron aumento en el riesgo de sangrados mayores mientras que otros no) lo que hace que la certeza sea degradada de alta a moderada.

De la evidencia a la recomendación

La mayor parte de los pacientes incluidos en los estudios analizados había presentado un episodio cerebrovascular menor (ACV con un *score* de NIH \leq a 3 o AIT). Por lo tanto la recomendación se debería aplicar solo a este subgrupo, ya que aquellos pacientes con eventos más graves podrían tener mayor riesgo de sangrado²⁵. También se dio relevancia a las diferencias observadas, en el riesgo de sangrado, entre los estudios que implementaron la intervención por tiempos más cortos (menor riesgo de

TABLA 1.– Estudios incluidos en la revisión sistemática

Estudio, Año	Población	Intervención	Inicio de la intervención en relación al evento índice	Decisión para el presente análisis
POINT, 2018 ⁷	ACV menor agudo isquémico o AIT	AAS 75 a 325 mg + Clopi 600 mg → 75 mg	Dentro de las primeras 24 h del evento	Incluido
CHANCE, 2015 ⁸	ACV menor agudo isquémico o AIT	AAS 75 a 325 mg + Clopi 300 mg → 75 mg	Dentro de las primeras 24 h del evento	Incluido
COMPRESS, 2016 ⁹	ACV agudo de origen aterotrombótico	AAS 300 mg → 100 mg + clopi 75 mg	Dentro de las primeras 24 h del evento	Incluido
He, 2014 ¹¹	ACV menor agudo isquémico o AIT	AAS 100 mg, clopi 300 → 75 mg	Dentro de las primeras 72 h del evento	Incluido
Yi, 2014 ¹⁴	ACV agudo de origen aterotrombótico	AAS 100 mg + clopi 75 mg	Dentro de las primeras 48 h del evento	Incluido
Nakamura, 2012 ¹³	ACV no cardioembólico	AAS 300 mg o cilostazol 100 mg x2 + aspirín 300 mg → AAS 100 mg	Dentro de las primeras 48 h del evento	Incluido
CLAIR, 2010 ¹⁵	ACV agudo de origen aterotrombótico	AAS 300 mg + Cilostazol 100 mg x2 → AAS 100mg	Dentro de los 7 días del inicio de los síntomas	Excluido porque incluyó pacientes que iniciaron tto luego de las 72h iniciales
PRoFESS, 2010 ¹⁶	ACV isquémico agudo	AAS (25 mg) + dipi (200 mg)	Dentro de las primeras 72 h del evento	Excluido porque la dosis de AAS se asume como insuficiente
EARLY, 2010 ¹⁰	ACV isquémico agudo	AAS (25 mg) + dipi (200 mg)	Dentro de las primeras 24 h del evento	Excluido porque la dosis de AAS se asume como insuficiente
FASTER, 2007 ¹²	ACV menor agudo isquémico o AIT	AAS 100 mg + clopi 300 → 75 mg	Dentro de las primeras 24 h del evento	Incluido
ESPRIT, 2006 ¹⁷	ACV menor agudo isquémico o AIT	AAS (30-325 mg) + Dipi (200 mg)	Dentro de los 6 meses del evento	Excluido porque incluyó pacientes que iniciaron tto luego de las 72 h iniciales
CHARISMA, 2006 ¹⁸	Múltiples factores de riesgo o eventos vasculares previos	AAS (75 - 162 mg) + Clopi (75 mg)	Historia de eventos vasculares o factores de riesgo	Excluido porque incluyó pacientes que iniciaron tto luego de las 72 h iniciales
Chairangarit, 2005 ¹⁷	ACV isquémico agudo	AAS (300 mg) + Dipi (225 mg)	Dentro de las primeras 48 h del evento	Incluido
CARESS, 2005 ²⁰	ACV agudo de origen aterotrombótico	AAS (75 mg) + Clopi (300 → 75 mg)	Dentro de los 3 meses del evento	Excluido porque incluyó pacientes que iniciaron tto luego de las 72 h iniciales
MATCH, 2004 ²¹	Antecedentes de ACV o AIT + 1 efecto adverso	AAS (75 mg) + Clopi (75 mg)	Dentro de los 3 meses del evento	Excluido porque incluyó pacientes que iniciaron tto luego de las 72 h iniciales
ESPS2, 1996 ²¹	Antecedentes de ACV o AIT	AAS (50 mg) + Dipi (400 mg)	Dentro de los 3 meses del evento	Excluido porque incluyó pacientes que iniciaron tto luego de las 72 h iniciales
Kaye, 1989 ²²	NA	AAS (NA) + Dipi (900 mg)	NA	Excluido porque probablemente incluyó pacientes que iniciaron tto luego de las 72 h
Matias-guiu, 1987 ²²	Antecedentes de AIT	AAS (50 mg) + Dipi (400 mg)	Indeterminado	Excluido porque incluyó pacientes que iniciaron tto luego de las 72 h iniciales

ACV: accidente cerebrovascular; AIT: accidente isquémico transitorio; Clopi: clopidogre; AAS: aspirina; Dipi: dipiridamol; NA: información no disponible; tto: tratamiento; →: traspaso a dosis de mantenimiento

Tabla 2.- Resumen de resultados

Resultado N° de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC 95%)	Efectos absolutos anticipados (IC 95%)			Certeza	Qué pasa
		Población estudio	Diferencia			
ACV isquémico evaluado con: estudios que compararon doble vs. simple antiagregación seguimiento: rango 20 días a 2 años N° de participantes: 12069 (7 experimentos controlados aleatorios [ECAs]) ^{6-8, 10-13}	RR 0.68 (0.59 a 0.77)	8.1%	5.5%	2.6% menos	Alta	El tratamiento con doble antiagregación reduce el riesgo de ACV
			(4.8 a 6.2)	(3.3 menos a 1.9 menos)		
		Riesgo a 90 días con <i>score</i> ABCD-3 < 4	2.1% ⁸	1.4%		
		(1.2 a 1.6)	(0.9 menos a 0.5 menos)			
		Riesgo a 90 días observado en el estudio CHANCE				
		11.4% ³	7.8%	3.6% menos		
			(6.7 a 8.8)	(4.7 menos a 2.6 menos)		
Sangrado mayor seguimiento: rango 20 días a 2 años N° de participantes: 12071 (7 experimentos controlados aleatorios [ECAs]) ^{6-8, 10-13}	RR 1.84 (0.87 a 3.89)	0.3%	0.6%	0.3% más	Moderado ^{a, b}	El tratamiento doble antiagregante probablemente se asocie a un aumento en el riesgo de sangrado mayor
			(0.3 a 1.4)	(0 menos a 1 más)		

Doble antiagregación comparado con simple antiagregación para ACV menor o AIT agudo
 Paciente o población: ACV menor o AIT agudo
 Intervención: Doble antiagregación
 Comparación: Simple antiagregación

^a En dos de los estudios incluidos (CHANCE, EARLY y Nakamura) no se observó un aumento en el riesgo de sangrado. Estas diferencias podrían explicarse por la forma en la que la intervención fue implementada (CHANCE - 20 días de tto; EARLY - se utilizó info a 7 días de ttratamiento; Nakamura - 14 días de tto; FASTER - 90 Días de tratamiento; POINT - 90 días de tratamiento). El análisis de interacción informó una diferencia significativa, $p = 0.07$, I2 68.9%

^b en el metanálisis existe imprecisión asociada a la inconsistencia.

RR: riesgo relativo; IC 95%: intervalo de confianza 95%; ACV: accidente cerebrovascular; AIT: accidente isquémico transitorio; ECAs: ensayos clínicos aleatorizados

sangrado cuando se indicó por menos de 21 días) en comparación con aquellos en los que el tratamiento doble antiagregante se implementó en forma más prolongada (mayor riesgo de sangrado cuando se indicó por 90 o más días, test de interacción $p = 0.04$).

Al analizar el resumen de la evidencia, consideramos que existe moderada a alta certeza de que el tratamiento doble antiagregante se asocia a una reducción en el riesgo de ACV/AIT, a expensas de un aumento en el riesgo de sangrado mayor (Tabla 2). Aunque el balance entre beneficios y aspectos negativos resultó cercano, coincidimos en que la reducción en el riesgo de ACV probablemente tenga más peso que el aumento en el riesgo de sangrado mayor. Sin embargo, al considerar

los valores y preferencias juzgamos que es probable que en un grupo no menor de pacientes se otorgue mayor peso al aumento en el riesgo de sangrado que a los beneficios observados en términos de menor recurrencia de ACV.

Consideramos que, en este escenario particular, no existen consideraciones relevantes relacionadas a los costos, la aceptabilidad o la posibilidad de implementar la intervención.

Teniendo en cuenta el análisis realizado, decidimos emitir la siguiente recomendación:

El grupo *CIERTO* sugiere el doble esquema antiplaquetario por sobre el simple para el tratamiento inicial (primeros 21 días) de pacientes con ACV isquémico menor

TABLA 3.– Resumen de los juicios emitidos por el grupo CIERTO (marco de referencia GRADE)

Problema, ¿es una prioridad?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
– Sí	La pregunta fue considerada como prioritaria por el grupo <i>CIERTO</i>	El ACV isquémico representa una causa frecuente de morbilidad en nuestro medio ²⁶
Efectos deseables / No deseables, ¿cuán importantes son los efectos deseables / no deseables esperados?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
– Pequeño	Tabla 2 del documento principal	El grupo coincidió en catalogar tanto lo efectos deseables como indeseables como pequeños.
Valores, ¿existe incertidumbre o variabilidad en cómo las personas valoran los desenlaces principales?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
– Posiblemente existe importante incertidumbre o variabilidad	Una revisión sistemática que evaluó los valores y preferencias en el contexto de prevención de eventos cardiovasculares (ACV y IAM) informó que en general las personas valoran más evitar un ACV que presentar un sangrado mayor (6 veces más) pero que probablemente exista variabilidad importante (algunos individuos dieron el mismo valor a tener un ACV o un sangrado mayor) ²⁷	El grupo considera que es posible que exista variabilidad en valores y preferencias teniendo en cuenta que algunos individuos podrían dar más peso a la posibilidad de presentar un sangrado mayor que a evitar un evento cerebrovascular isquémico. Especialmente aquellos con riesgo basal de sangrado elevado (EJ, pacientes con antecedentes de hemorragia mayor)
Balance de los efectos, el balance entre los efectos deseables e indeseables, ¿favorece la intervención o la comparación?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
– Probablemente favorece la intervención	Tabla 2 del documento principal	El grupo decidió que los efectos deseables probablemente superen a los indeseables en la mayoría de los casos
Recursos requeridos, en términos de costos		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
– Ahorro moderado	Un análisis económico desarrollado en Australia mostró que el tratamiento con aspirina dentro de las 48 h del evento es costo-efectivo comparado con no dar aspirina. Por lo que en ese contexto el hecho de evitar eventos de ACV recurrentes resultó costo-efectivo aun considerando las complicaciones de aspirina, como el aumento en el riesgo de sangrados ²⁸ Un estudio que evaluó los costos asociados a la internación por ACV isquémico en 2 hospitales urbanos en Argentina informó que la media de costos asociados a la internación inicial fue de U\$D12285 (SD ± 14336) ⁹	El grupo considera que podrían existir ahorros asociados a los beneficios en términos de reducción en eventos isquémicos
Aceptabilidad / Aplicabilidad		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
– Probablemente sí	El doble esquema antiplaquetario se administra en forma rutinaria a pacientes internados por otras patologías, como por ejemplo síndrome coronario agudo	El grupo considera que la intervención es aceptable y factible de implementar aún en escenarios en lo que los recursos escasean
Recomendación		
El grupo <i>CIERTO</i> sugiere doble esquema antiplaquetario por sobre simple para el tratamiento inicial (primeros 20 días) de pacientes con ACV isquémico menor o AIT		

o AIT (recomendación condicional basada en moderada certeza en la evidencia).

Consideraciones adicionales: En pacientes con mayor riesgo de sangrado (ej. con antecedentes de hemorragia mayor) o con aversión a presentar un sangrado mayor, el esquema antiplaquetario simple probablemente sea la mejor opción.

Consideraciones de implementación

La recomendación aplica a pacientes cursando un ACV agudo menor (*score* NIH \leq a 3) o un AIT de alto riesgo (*score* ABCD2 \geq a 4).

El tratamiento doble antiagregante debería iniciarse dentro de las 72 h del evento y terminarse a los 21 días del mismo. Una vez finalizado, el paciente deberá continuar con un esquema de tratamiento antiagregante simple. Esta restricción al periodo de tratamiento doble antiagregante se sustenta fundamentalmente en que, debido a que el aumento en el riesgo de sangrado, se mantiene en el tiempo mientras que el riesgo de recurrencia de ACV isquémico disminuye (la mayoría de los eventos de recurrencia ocurre en las primeras 2 semanas), el balance entre beneficios y perjuicios se equilibra a medida que se aleja el evento índice.

En la Tabla 3 se detallan los juicios alcanzados al momento de construir la recomendación.

Recomendaciones similares

Identificamos una guía de práctica clínica en la que se consideró toda la evidencia disponible; la misma concluyó una recomendación similar a nuestra propuesta con igual dirección pero diferente fuerza: recomendación fuerte a favor de doble esquema antiagregante por un periodo de entre 10 a 20 días. La razón fundamental que sustenta dicha diferencia en la fuerza fue que ese panel consideró que probablemente no exista variabilidad significativa en las preferencias de los pacientes cuando están bien informados, ya que todos darían más peso a evitar un nuevo evento isquémico que un sangrado mayor²⁶.

En un reciente consenso de sociedades en nuestro medio³¹ referido a ACV isquémico agudo recomiendan "utilizar la combinación de aspirina más clopidogrel por un lapso de tres meses, junto a terapia de alta eficacia de estatinas en ACV isquémico secundario a estenosis intracraneana".

En conclusión, en el presente trabajo, hemos realizado una revisión rápida de la bibliografía disponible en relación a una pregunta clínicamente relevante y hemos presentado la evidencia en un formato comprensible y transparente, utilizando como sustento resúmenes de evidencia, considerando todos los aspectos relevantes al escenario planteado. Construimos una recomendación siguiendo la metodología establecida que, en la actualidad, puede

considerarse como el estado del arte en el desarrollo de recomendaciones basadas en evidencia (metodología *GRADE*). La recomendación presentada podría ser utilizada por todos aquellos que tienen a cargo el cuidado de pacientes con ACV.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. 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: 1569-81.
2. Chen Z-M. CAST: Randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20000 patients with acute ischaemic stroke. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. *Lancet* 1997; 349: 1641-9.
3. Powers WJ, Rabinstein A, 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: e46-110.
4. Yang Y, Zhou M, Zhong X, et al. Dual versus mono antiplatelet therapy for acute non-cardioembolic ischaemic stroke or transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Stroke Vasc Neurol* 2018; 3: 107-16.
5. Rothwell PM, Ale A, Zhengming C, Hans-Christoph D, Bo N, Ziyah M. Effects of aspirin on risk and severity of early recurrent stroke after transient ischaemic attack and ischaemic stroke: time-course analysis of randomised trials. *Lancet* 2016; 388: 365-75.
6. Wang Y, Yuesong P, Xingquan Z, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack (CHANCE) trial: one-year outcomes. *Circulation* 2016; 132: 40-6.
7. 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.
8. *GRADE Handbook*. En: gdt.guidelinedevelopment.org/app/handbook/handbook.html; consultado junio 2019.
9. Hong K-S, Seung-Hoon L, Eung GK, et al. Recurrent ischemic lesions after acute atherothrombotic stroke: clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone. *Stroke* 2016; 47: 2323-30.
10. Dengler R, Hans-Christoph D, Andreas S, et al. Early treatment with aspirin plus extended-release dipyridamole for transient ischaemic attack or ischaemic stroke within 24 h of symptom onset (EARLY trial): a randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet Neurol* 2010; 9: 159-66.
11. He F, Xia C, Zhang JH, et al. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing early neurological deterioration in patients with acute ischemic stroke. *J Clin Neurosci* 2015; 22: 83-6.
12. Kennedy J, Hill MD, K, Ryckborst KJ, Eliasziw M, Demchuk AM, Buchan AM, FASTER Investigators. Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomised controlled pilot trial. *Lancet Neurol* 2007; 6: 961-9.
13. Nakamura T, Tsuruta S, Uchiyama S. Cilostazol combined with aspirin prevents early neurological deterioration in patients with acute ischemic stroke: a pilot study. *J Neurol Sci* 2012; 313: 22-6.

14. Yi X, Ling J, Wang C, Zhang B, Chi W. A comparative study of dual versus monoantiplatelet therapy in patients with acute large-artery atherosclerosis stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014; 23: 1975-81.
15. Wong K, Chen C, Fu J, 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: 489-97.
16. Bath P, Cotton D, Martin RH, 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: 732-8.
17. Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, et al. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1665-73.
18. Chairangsarit P, Sithinamsuwan P, Niyasom S, et al. Comparison between aspirin combined with dipyridamole versus aspirin alone within 48 hours after ischemic stroke event for prevention of recurrent stroke and improvement of neurological function: a preliminary study. *J Med Assoc Thai* 2005; 88: S148-54.
19. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354: 1706-17.
20. Markus HS, Droste DW, Kaps M, 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: 2233-40.
21. 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): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 331-7.
22. Matias-Guiu J, Dávalos A, Picó M, Monasterio J, Vilaseca J, Codina A. Low-dose acetylsalicylic acid (ASA) plus dipyridamole versus dipyridamole alone in the prevention of stroke in patients with reversible ischemic attacks. *Acta Neurol Scand* 1987; 76: 413-21.
23. De Schryver ELLM, Algra A. ESPRIT: The European/Australian stroke prevention in reversible ischaemia trial. *Semin Cerebrovasc Dis Stroke*. 2003; 3: 18-24.
24. Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al. European Stroke Prevention Study. dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996; 143: 1-13.
25. Kalinin MN, Khasanova D, Ibatullin M. The hemorrhagic transformation index score: a prediction tool in middle cerebral artery ischemic stroke. *BMC Neurology* 2017; 17: 177.
26. Prasad K, Reed, Qiukui H, et al. Dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel for acute high risk transient ischaemic attack and minor ischaemic stroke: a clinical practice guideline. *BMJ* 2018; 363: 5130.
27. Bahit MC, Coppola M, Riccio P, et al. First-Ever stroke and transient ischemic attack incidence and 30-day case-fatality rates in a population-based study in Argentina. *Stroke* 2016; 47: 1640-2.
28. MacLean S, Mulla S, Akl, Elie A, et al. Patient values and preferences in decision making for antithrombotic therapy: a systematic review: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: e1S-23.
29. Moodie M, Carter R, Mihalopoulos C, et al. Application of a model of resource utilization, costs, and outcomes for stroke (morucos) to assist priority setting in stroke. *Stroke* 2004; 35: 1041-6.
30. Christensen MC, Previgliano I, Capparelli FJ, Lerman D, Lee WC, Wainsztein NA. Acute treatment costs of intracerebral hemorrhage and ischemic stroke in Argentina. *Acta Neurol Scand* 2009; 119: 246-53.
31. Pigretti SG, Alet MJ, Mamani CE, et al. Consenso sobre accidente cerebrovascular agudo. *Medicina (B Aires)* 2019; 79 Supl 2: 1-46.