

Uso de Antiplaquetarios en el Infarto Cerebral

Artículo de Revisión

Luis Manuel Murillo-Bonilla¹, Carlos Alberto Illescas-Lomelí², Sheccid Alejandra Ramírez-Ramírez²
y Mónica Lizeth Iñiguez-Marín³

¹ *Director General, Instituto Panvascular de Occidente*

² *Médico Pasante del Servicio Social, Hospital Ángeles del Carmen*

³ *Residente de Medicina Interna, Hospital Ángeles del Carmen*

Fecha de recepción del manuscrito: 01/Septiembre/2021

Fecha de aceptación del manuscrito: 02/Septiembre/2021

Fecha de publicación: 04/Septiembre/2021

DOI: 10.5281/zenodo.5449917

Resumen— Uso de Antiplaquetarios en el Infarto cerebral

Los antiplaquetarios son de los fármacos más utilizados para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con isquemia cerebral transitoria e infarto cerebral. En la etapa de prevención primara su uso es limitado, y esto dependerá del riesgo cardiovascular medido por escalas como la escala de riesgo de Framingam. En prevención secundaria ya han demostrado su utilidad como monoterapia (aspirina o clopidogrel) o terapia dual en especial en la etapa aguda del infarto cerebral menor (aspirina/clopidogrel por 21 días). Otras líneas de investigación incluyen el uso combinado de aspirina con anticoagulantes directos o las terapias triples. En el presente artículo de revisión mostramos la evidencia publicada sobre el beneficio de los antiplaquetarios en la prevención del infarto cerebral. **Rev Med Clin 2021;5(3):e03092105025**

Palabras clave—Infarto cerebral, Antiplaquetarios, Prevención Primaria, Prevención Secundaria

Abstract—Use of Antiplatelets en Ischemic Stroke

Antiplatelets are among the most commonly used drugs to reduce the risk of cardiovascular events in patients with transient Ischemic Attack and cerebral infarction. In the primary prevention stage its use is limited, and this will depend on the cardiovascular risk measured by scales such as the Framingam risk scale. In secondary prevention they have already demonstrated their usefulness as monotherapy (aspirin or clopidogrel) or dual therapy especially in the acute stage of minor cerebral infarction (aspirin / clopidogrel for 21 days). Other lines of research include the combined use of aspirin with direct anticoagulants or triple therapies. In this review article we show the published evidence on the benefit of antiplatelets in the prevention of cerebral infarction. **Rev Med Clin 2021;5(3):e03092105025**

Keywords—Ischemic stroke, Antiplatelets, Primary Prevention, Secondary Prevention

El uso formal de antitrombóticos (anticoagulantes y antiplaquetarios) en la prevención secundaria de los eventos vasculares inició con la publicación del estudio WARIS sobre cardiopatía isquémica en 1990,¹ cuando se demostró que warfarina reduce en 24 % mortalidad, 34 % recurrencia y 55 % eventos cerebrovasculares, eso sí, con un incremento de 0.6 % anual de sangrado mayor.

Después de la publicación del estudio WARIS y debido al incremento de riesgo de hemorragia de los inhibidores de la vitamina K (warfarina y acenocumarina) se iniciaron los estudios de antiplaquetarios para prevención secundaria, con la ventaja teórica de menor sangrado y una acción sobre múltiples vías de la agregación plaquetaria para reducir el riesgo cardiovascular, de acuerdo al fármaco utilizado. Entre muchas otras vías, los antiplaquetarios pueden inhibir la vía de la ciclooxigenasa (aspirina), del ADP plaquetario (clopidogrel, ticagrelor, cangrelor, presugrel y ticlopidina) o la vía de la fosfodiesterasa (dipiridamol y cilostazol), haciendo interesante el uso de antiplaquetarios de forma combinada.

En el infarto cerebral (IC) el uso de antiplaquetarios tiene su principal beneficio en los eventos aterotrombóticos (extracraneal o intracraneal) así como en la enfermedad de pequeño vaso asociada a hipertensión arterial (infartos lacunares). En este escenario clínico, son múltiples los estudios que han demostrado el beneficio de estos fármacos, en especial cuando se utilizan como monoterapia, en casos seleccionados como terapia dual, y en investigaciones futuras combinados con dosis bajas de anticoagulantes orales o terapia triple combinada (Figura 1). A continuación revisaremos de manera concreta los estudios que han demostrado beneficio de los antiplaquetarios en la prevención primaria y secundaria del infarto cerebral (Figura 2).

Según datos del estudio REACH,² con 67,888 pacientes, las enfermedades aterotrombóticas (cardiopatía isquémica (CI), infarto cerebral (IC), enfermedad arterial periférica (EAP)) se presentan entre los 68 y 69 años con predominio del sexo masculino (63.7 %), estos pacientes tienen una gran carga de factores de riesgo como diabetes (44 %), hipertensión arterial (81.8 %), hipercolesterolemia (72.4 %), obesidad (46.6 %) y taba-

quismo (56.9 %), siendo estos pacientes los de mayor riesgo cardiovascular (RCV) y quienes más se benefician del uso de antiplaquetarios.

Estos pacientes son un grupo heterogéneo que dependen del avance de la enfermedad, número de lechos afectados y factores de riesgo, por lo que el tratamiento antiplaquetario deberá ser indicado y ajustado según sus características. Entre los factores que incrementan el RCV están: afección multivascular (HR 1.99), insuficiencia cardíaca congestiva (HR 1.71), antecedente de evento isquémico dentro del primer año a la atención médica (HR 1.17), diabetes mellitus (HR 1.44), y solo el uso de antiplaquetarios (aspirina) (0.93) y estatinas (0.73) han reducido el RCV.² Si bien la reducción de ECV es modesta con aspirina (7 %) según datos del estudio REACH, este beneficio puede ser mayor.

Nota: Antes de iniciar debemos recordar que durante el IC agudo lo más importante es la reperfusión mediante recanalización arterial (trombolisis intravenosa ó trombectomía mecánica), por lo cual, los artículos que incluyen el uso de antiplaquetarios durante la etapa aguda del IC favorecen la trombolisis/trombectomía y solo incluyen en sus poblaciones pacientes que no pudieron recibir tratamiento de recanalización arterial.

PREVENCIÓN PRIMARIA

El estudio Antithrombotic Trialists' Collaboration analiza 22 artículos, de los cuales 6 fueron de prevención primaria:³ British Doctors' Study, US Physicians Health Study, Thrombosis Prevention Trial, Hypertension Optimal Treatment Trial, Primary Prevention Project y Women's Health Study, encontrando una reducción de 22 % de eventos cardiovasculares (ECV) (infarto al miocardio (IM), IC o muerte vascular (MV)), pero no significativa del 5 % para la reducción de riesgo de IC, por el que no se recomienda el uso de antiplaquetarios en prevención primaria del IC. En pacientes de alto riesgo vascular como pacientes diabéticos, pareciera que el beneficio es un poco mayor (9 %),⁴ por lo cual en estos pacientes se puede justificar el uso de antiplaquetarios. Las guías clínicas 2019 de la American Heart Association recomiendan (IIB) el posible uso de aspirina a dosis bajas en prevención primaria en pacientes con alto riesgo vascular y bajo riesgo de sangrado entre los 40 y 70 años,⁵ para lo cual la escalas de riesgo como Framingham son de gran utilidad. Otro subrogado es el ultrasonido Doppler de vasos de cuello, en especial para valorar el sistema carotideo, ya que nos permite identificar placas de ateroma grandes o inestables, haciendo plausible el uso de antiplaquetarios combinados.

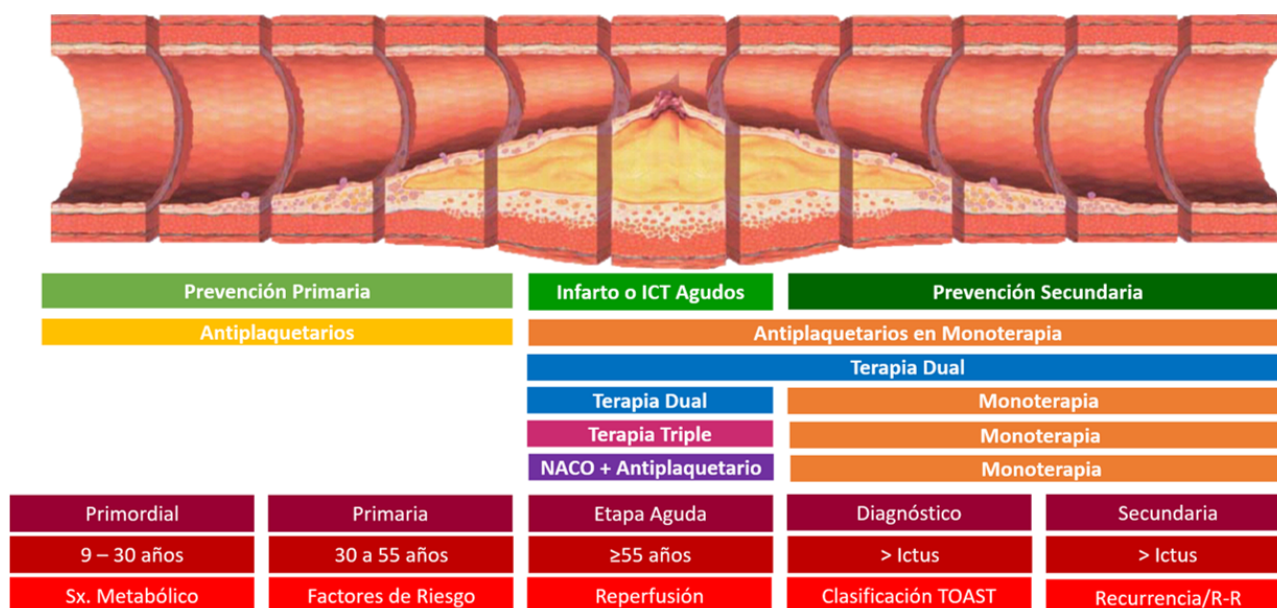


Figura 1: Uso actual y potencial de los antiplaquetarios en el horizonte clínico del infarto cerebral, en especial el aterotrombótico. El uso es limitado en la prevención primaria, pero de gran importancia en la prevención secundaria, en donde la monoterapia y la terapia dual tienen gran efecto en la reducción de eventos cardiovasculares. La terapia triple y la combinación de antiplaquetarios con dosis bajas de anticoagulantes orales directos, aún se mantiene bajo investigación. NACO: Nuevos Anticoagulantes Orales.

PREVENCIÓN SECUNDARIA

En prevención secundaria lo primero que se tuvo que determinar fue que las dosis bajas de aspirina brindan protección con menor riesgo de sangrado. El estudio de Algra A, et al. demostró que todas las dosis (≤ 100 mg vs $100-300$ mg vs ≥ 300) reducen el RCV en un 13% (4% - 21%).⁶

Monoterapia

Un estudio importante que aclara el beneficio de los antiplaquetarios como monoterapia fue el Antithrombotic Trialists' Collaboration de 2002,⁷ en pacientes de alto riesgo vascular y de prevención secundaria. El estudio incluyó 179 estudios (90 aspirina vs control y 89 otros antiplaquetarios), con dosis de aspirina entre 75-150mg. En pacientes con antecedente de isquemia cerebral transitoria(ICT)/IC, se encontró una reducción del 22% de ECV (MV, IM o IC), a 3 años el beneficio fue de 25 IC no fatales por 1,000 pacientes. La continuación de este estudio publicado en 2009 confirmó la reducción de IC en 22% (27% hombres y 9% mujeres).⁸

Los estudios básicos que apoyan el uso de monoterapia en la prevención secundaria del infarto cerebral son CAPRIE 1996 (aspirina vs clopidogrel), MATCH 2004 (clopidogrel vs aspirina/clopidogrel),⁹ CHARISMA 2006 (aspirina vs aspirina/clopidogrel),¹⁰ ESPRIT 2006 (aspirina vs aspirina/dipiridamol),¹¹ PROFESS 2006 (clopidogrel vs aspirina/dipiridamol de li-

beración prolongada)¹² y SPS3 (aspirina vs clopidogrel/aspirina).¹³

CAPRIE

Se incluyeron 9,599 pacientes a clopidogrel 75mg vs 9,586 a aspirina 325mg. Los pacientes ingresaron con ICT/IC (30 días a 6 meses), IM (<35 días) o EAP. El desenlace primario (IM, IC o MV) se presentó en 5.32% (clopidogrel) vs 5.83% (aspirina), con una reducción de riesgo de 8.7% a favor de clopidogrel ($p=0.043$), y una reducción no significativa de IC de 7.3% ($p=0.26$). Con estos datos se consideró que clopidogrel es 9% mejor que aspirina, en especial los pacientes con EAP. Por estos resultados se considera una terapia alterna a aspirina en la prevención del ICI.

MATCH

Basado en los estudios de cardiología CURE y CREDO que demostraron beneficio de la terapia dual, se realizó MATCH en pacientes con ICT/IC en los 3 meses previos y 1/5 factores de riesgo: IM previo, angina de pecho, diabetes mellitus, EAP sintomática. Se incluyeron 3,797 a aspirina/clopidogrel (75mg) vs 3,802 a clopidogrel (75mg) encontrando una diferencia no significativa (6.4%, $p=0.244$) en el desenlace primario (IC, IM, MV, rehospitalización, revascularización), con un incremento en el sangrado de 3% vs 1% ($p<0.0001$). MATCH nos demostró que la terapia dual a largo plazo no es segura.

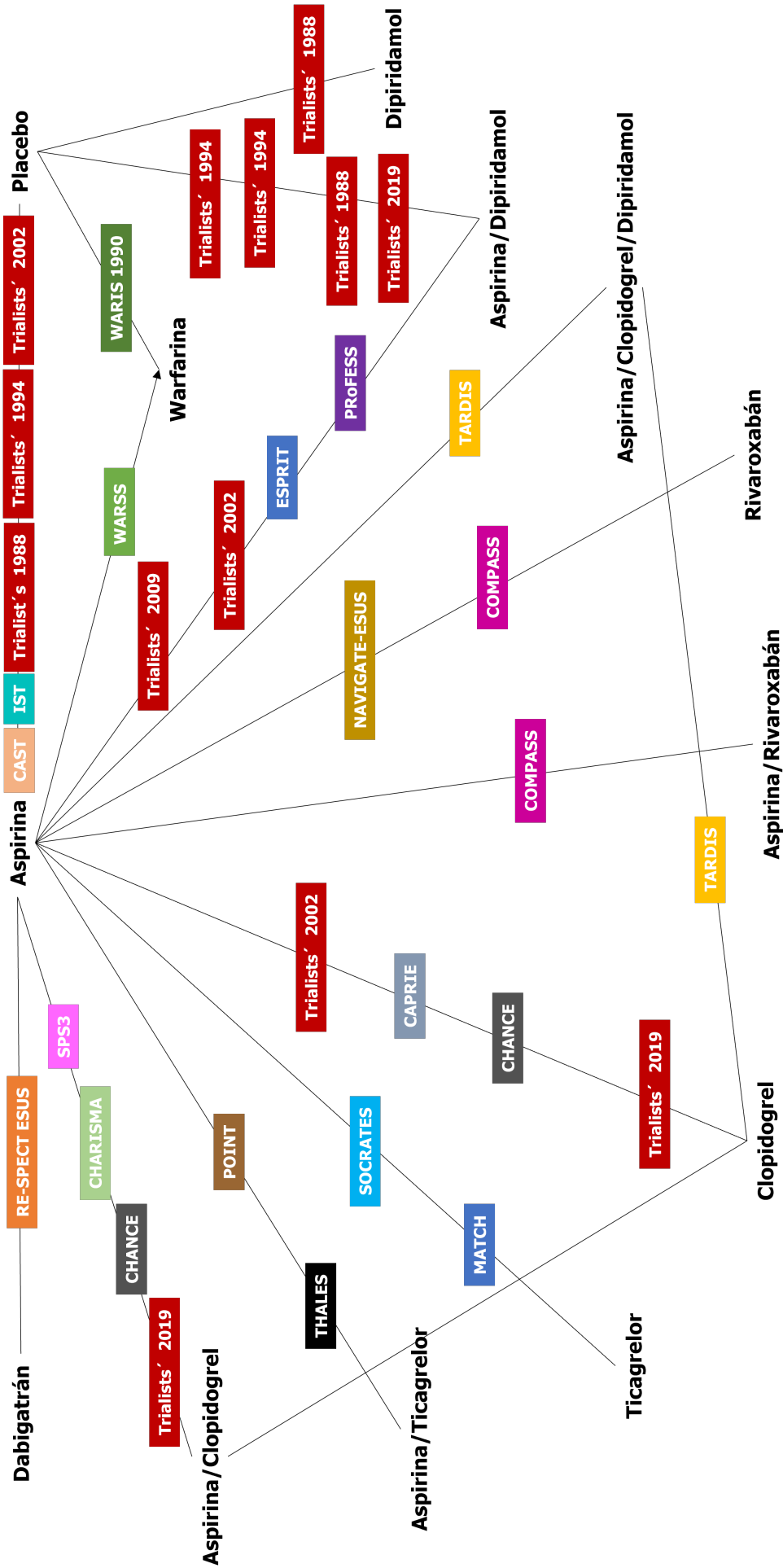


Figura 2: Resumen de los principales estudios clínicos con los que se ha demostrado el beneficio clínico de los antiplaquetarios en infarto cerebral. La definición de cada uno de los estudios se describe en el texto del documento.

CHARISMA

MATCH utilizó clopidogrel como comparador debido a los resultados de CAPRIE, pero en CHARISMA se decide utilizar aspirina. CHARISMA incluye pacientes de alto riesgo vascular (múltiples factores de riesgo de aterotrombosis, enfermedad coronaria, infarto cerebral, enfermedad arterial periférica sintomática) 7,802 pacientes a clopidogrel (75mg)/aspirina (75mg) vs 7,801 a aspirina (75-162mg). A 28 meses el desenlace primario (infarto al miocardio, infarto cerebral, muerte vascular, hospitalización por angina, revascularización) se presentó en 6.8% con la terapia dual vs 7.3% con aspirina, con una reducción de riesgo no significativa del 7% ($p=0.22$).

SPS3

SPS3 con un diseño factorial (antiplaquetario/antihipertensivo) comparó aspirina (325mg)/clopidogrel (75mg) vs aspirina (325mg) en 1,503 vs 1,517 pacientes respectivamente, pero con enfermedad de pequeño vaso (<3 meses). Esta selección fue debida a que los estudios previos habían incluido una gran proporción de pacientes con pequeño vaso en sus poblaciones de estudio, y en subanálisis se mostraba una tendencia a la reducción de riesgo. El desenlace primario (ictus "infarto y hemorragia") se presentó en 2.7% por año con terapia dual y 2.5% por año con aspirina ($p=0.48$).

PRoFESS

Debido a la falla de la terapia dual con clopidogrel/aspirina en la prevención secundaria del IC a largo plazo, se planteó la combinación de aspirina/dipiridamol de liberación prolongada. PRoFESS tiene como antecedente el estudio ESPRIT que demostró una tendencia significativa, pero con dipiridamol de liberación inmediata y sesgos de selección y diseño (estudio abierto). PRoFESS incluye 10,181 pacientes al brazo de aspirina (50mg)/dipiridamol (200mg) dos veces al día vs 10,151 a clopidogrel (75mg), todos con ICT/IC dentro de los 3 meses previos. El estudio incluyó primero pacientes de 55 años y posteriormente 50 años por reclutamiento. EL desenlace primario (eventos vasculares "infarto o hemorragia") a 2.5 años se alcanzó en 9% con la terapia dual vs 8.8% con clopidogrel, con una diferencia no significativa del 1% a favor de clopidogrel.

Terapia Dual

Los primeros estudios con pacientes de alto riesgo vascular y en prevención secundaria del IC mostraron que la monoterapia con aspirina o clopidogrel es superior a la terapia dual a largo plazo. La crítica a estos

estudios es que incluyeron pacientes después de la etapa aguda (>3 meses), etapa de máximo riesgo de recurrencia y complicaciones vasculares, en especial por la inestabilidad de la placa de ateroma.

Por esto, se realizan estudios de terapia dual en la etapa aguda (primeras semanas). El beneficio clínico se ha demostrado en la etapa aguda del IC menor al menos en los estudios CAST, IST, CHANCE y POINT.¹⁴⁻¹⁶ En estos pacientes también se ha utilizado la combinación de anticoagulantes directos con aspirina (COMPASS);¹⁷ si bien este estudio no está realizado en pacientes con infarto cerebral, sí lo está en pacientes con aterosclerosis sintomática.

IST y CAST

Dos estudios importantes incluyeron poblaciones asiáticas (IST $n=19,435$ y CAST $n=20,655$) con IC dentro de las primeras 48 horas de evolución. Se demostró que aspirina reduce el riesgo de IC en 7% ($p<0.000001$), muerte 4% ($p=0.05$) e infarto/muerte en 9% ($p=0.001$) comparado con placebo.

CHANCE

CHANCE incluyó pacientes con IC menor (NIHSS<4 puntos) o ICT (ABCD2 >3 puntos) dentro de las primeras 24 horas, comparando aspirina (75-300mg) vs aspirina/clopidogrel(75mg) con dosis de carga de 300mg. La terapia dual se ofreció por 21 días y luego continuo con monoterapia (aspirina o clopidogrel) por 3 meses. El desenlace primario (recurrencia de ictus "infarto/hemorragia") se presentó en el 11.7% con aspirina y 8.2% con terapia dual ($p<0.001$), con una reducción de riesgo del 34% a 3 meses.

POINT

POINT inició antes que CHANCE publicándose después debido a su baja tasa de reclutamiento. A diferencia de CHANCE, incluyó población blanca y asiática. POINT incluyó 2,432 pacientes a clopidogrel (600mg carga a seguir con 75mg)/aspirina (100mg día uno luego 50-325mg) vs 2,449 pacientes a aspirina (50-325mg) por 3 meses, que tenían IC menor (NIHSS <4 puntos) o ICT (ABCD2 >3 puntos) dentro de las primeras 12 horas de evolución. El seguimiento a los 3 meses demostró una reducción de IM, IC o MV del 25% a favor de la terapia dual ($p=0.02$), pero con un incremento de hemorragia, motivo por el cual fue detenido.

Los cuatro estudios (IST, CAST, CHANCE, POINT) demostraron que la prevención secundaria con terapia

dual (aspirina/clopidogrel) es posible en el IC menor si se inicia dentro de las primeras 24 horas y se continúa por 21 días, para continuar con monoterapia (aspirina o clopidogrel).

COMPASS

COMPASS no incluyó pacientes con IC, pero sí con aterosclerosis sintomática (CI/EAP), motivo por el cual debe ser considerado estudio de prevención secundaria.

Ingresaron al estudio pacientes con antecedente de CI y/o EAP; en menores de 65 años era necesario que tuvieran los 2 lechos afectados o un lecho con factores de riesgo (tabaquismo, diabetes mellitus, tasa de filtración glomerular <60ml/minuto, insuficiencia cardíaca o IC no lacunar ≥ 1 mes). Se incluyeron 3 grupos: 1) rivaroxabán (2.5mg cada 12 horas/aspirina (100mg) n=9,152; 2) rivaroxabán (5mg cada 12 horas) n= 9,117; 3) y aspirina (100mg) n= 9,126. El 90% de la población ingresó con CI y 27% con EAP. El desenlace primario (MV, IC o IM) a 23 meses (estudio detenido por beneficio) se presentó en 4.1% con rivaroxabán/aspirina, 4.9% con rivaroxabán y 5.4% con aspirina, con una reducción de riesgo del 24% a favor del grupo de rivaroxabán/aspirina vs aspirina ($p<0.001$). La reducción de IC fue significativa para rivaroxabán/aspirina (49%) y rivaroxabán (31%) comparados con aspirina ($p<0.001$ y 0.006 respectivamente), sin embargo el grupo rivaroxabán presentó más hemorragia cerebral que aspirina (HR 2.70, $p=0.005$).

Trialists' 2019

En resumen, en la prevención secundaria del IC según datos de "Cerebrovascular Antiplatelet Trialists Collaborative Group" de 2019 con 8,127 pacientes tratados con aspirina, 16,519 con clopidogrel, 12,712 con aspirina/dipiridamol y 5,754 con aspirina/clopidogrel, se puede decir que las terapias duales reducen el riesgo de recurrencia en comparación con aspirina, siempre que la terapia dual se apege a los criterios de los estudios que la avalaron. Clopidogrel reduce el riesgo de ÉCV en 12% y de IC en 9%; aspirina/dipiridamol de liberación prolongada en 17% y 14% respectivamente; y aspirina/clopidogrel en 17% y 7% respectivamente (Tabla 1).

IC tipo ESUS

El término ESUS (Embolic Stroke of Unkown Source, de sus siglas en inglés) hace referencia al IC no lacunar de características embólicas y sin causa identificada. Los estudios RE-SPECT ESUS y NAVIGATE-ESUS compararon anticoagulantes directos (dabigatrán

y rivaroxabán respectivamente) vs aspirina, pero ninguno demostró reducción de riesgo.^{24,25}

RE-SPECT ESUS incluyó pacientes mayores de 60 años (<60 años con factores de riesgo) con IC en los 3 meses previos; un brazo con dabigatran 150mg cada 12 horas (n=2,695), otro brazo con aspirina 100mg cada 24 horas (n= 2,695) sin demostrar diferencias en el desenlace primario (recurrencia de ictus HR 0.85 IC95% 0.69-1.03), sin incremento de hemorragia (1.7% vs 1.4% anualizado).

NAVIGATE-ESUS incluyó con pacientes con IC (7 días a 6 meses) y holter (24 horas). Un brazo recibió rivaroxabán 15mg/día (n=3,609) y el otro aspirina 100mg/día (n= 3,604). Los resultados no demostraron reducción de riesgo en el desenlace primario (recurrencia de ictus o embolismo sistémico) (HR 1.07, IC95% 0.87-1.33), pero a diferencia de RE-SPECT ESUS, sí se incrementó el riesgo de hemorragia por lo cual fue detenido.

Otras Líneas de Investigación

Otros fármacos antiplaquetarios se han utilizado como terapia dual para la prevención secundaria del IC, pero el nivel de evidencia no es suficiente para recomendarlos.

En el estudio CSPS.org que compara Cilostazol (100mg/12 horas) en combinación con aspirina (81-100mg) o clopidogrel (50-75mg) vs aspirina o clopidogrel como monoterapia se redujo el riesgo de recurrencia de IC en 51% ($p=0.001$), sin embargo el diseño del estudio fue abierto.¹⁸

SOCRATES compara ticagrelor (180mg día uno, luego 90mg cada 12 horas) vs aspirina (300mg día uno, luego 100mg/día) en pacientes con ICT (ABCD2 <6 puntos)/IC menor a moderado (NIHSS <6 puntos) en las primeras 24 horas. A 3 meses se encontró una reducción no significativa en el desenlace primario (IC, IM o muerte) del 11% ($p=0.07$).¹⁹ Basado en subanálisis de SOCRATES se realizó THALES que incluyó un grupo con ticagrelor (180mg día uno, luego 90mg cada 12 horas)/aspirina vs aspirina (300-325mg día uno, luego 75-100mg) por 30 días, en pacientes con ICT (ABCD2 >5 puntos)/IC (NIHSS <6 puntos) dentro de las 24 horas, y que tuvieran estenosis de grandes vasos. El desenlace primario (infarto o muerte) ocurrió en 5.4% con terapia dual vs 6.5% con aspirina, con una reducción de riesgo del 17% a favor de la terapia dual ($p=0.02$).²⁰

	Eventos Vasculares Mayores	Eventos Isquémicos	Infarto Cerebral	Hemorragia Mayor	Hemorragia Intracerebral	Beneficio Clínico Neto
Comparador Aspirina						
Clopidogrel	0.88 (0.78-0.98)	0.91 (0.83-0.99)	0.91 (0.81-1.02)	0.76 (0.63-0.91)	0.63 (0.43-0.91)	0.89 (0.82-0.96)
Aspirina Dipiridamol	0.83 (0.74-0.94)	0.86 (0.78-0.95)	0.86 (0.76-0.97)	0.86 (0.71-1.05)	0.88 (0.60-1.31)	0.87 (0.80-0.95)
Aspirina Clopidogrel	0.83 (0.71-0.96)	0.83 (0.73-0.94)	0.83 (0.71-0.97)	1.63 (1.29-2.07)	1.19 (0.68-2.08)	0.94 (0.84-1.05)

TABLA 1: EFICACIA DE LOS FÁRMACOS ANTIPLAQUETARIOS EN LA REDUCCIÓN DE EVENTOS CARDIOVASCULARES E INFARTO CEREBRAL.²³

La terapia triple aún en estudio puede ser interesante en pacientes con alto riesgo vascular como estenosis carotídea con placa inestable, o en pacientes candidatos a endarterectomía/stet, los cuales necesitan mayor protección. TARDIS con un diseño abierto incluyó un brazo con terapia triple de aspirina (300mg día uno, luego 100mg)/clopidogrel (300mg día uno, luego 75mg)/dipiridamol (200mg cada 12 horas) vs aspirina/dipiridamol o clopidogrel como monoterapia a 30 días, para continuar de acuerdo a guías por 3 meses. TARDIS falló en demostrar beneficio por escala modificada de Rankin o mortalidad (p=0.47 y 0.17, respectivamente), y encontró mayor riesgo de hemorragia (p<0.0001).²¹

CONCLUSIONES

Las conclusiones finales se pueden leer en las guías clínicas de la American Stroke Association 2019 actualizadas de las 2018.²² en general podemos concluir lo siguiente:

- **Prevención Primaria**
 - No usar aspirina a no ser que el riesgo de eventos cardiovasculares a 10 años sea elevado (3% por año)
- **Prevención Secundaria**
 - Monoterapia con aspirina o Clopidogrel
 - Se puede considerar aspirina/Dipiridamol
 - En pacientes con CI o EAP se puede utilizar Rivaroxabán 2.5 mg c/12h con aspirina (terapia dual)
- **Tratamiento Agudo como prevención secundaria**
 - Tratamiento con aspirina primeras 24 a 48 horas posterior a trombolisis

- En pacientes con IC/ICT menor no cardioembólico que no reciben trombolisis, se puede iniciar ASA/Clopidogrel en las primeras 24 horas por 21 días y continuar con monoterapia
- Se puede considerar tratamiento de aspirina/ticagrelor en las primeras 24 horas por 21 días en pacientes con estenosis de grandes vasos
- No está indicada la terapia triple en la etapa aguda

REFERENCIAS

[1] Smith P, Arnesen H, Holme I. The effect on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990;323-147-152 doi:10.1056/NEJM199007193230302

[2] Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas J-L, Goto S, Liao C-S, Richard AJ, Röther J, Wilson PWF, REACH Registry Investigators. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2006;295:180-189. doi: 10.1001/jama.295.2.180

[3] Antithrombotic Trialist’s (ATT) Collaboration, Bagent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-1860. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60503-1

[4] Caldeira D, Alves M, David C, Costa J, Ferreira JJ, Pinto FJ. Aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease on diabetic patients: Systematic review and meta-analysis. *Prim Care Diab* (2019), <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2019.11.004>

- [5] Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, Himmelfarb CD, Khera A, Lloyd-Jones D, McEvoy JW, Michos ED, Miedema MD, Moñuz D, Smith Jr SC, Virani SS, Williams KA, Yeboah J, Ziaeian B. 2019 AAC/AHA Guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019;140:e563-e595. doi: 10.1161/CIR.0000000000000677
- [6] Algra A, van Gijn J. Aspirin at any dose above 30 mg offers only modest protection after cerebral ischaemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:197-199. doi: 10.1136/jnnp.60.2.197
- [7] Antithrombotic Trialists' Collaboration (2002) Collaborative Meta-Analysis of Randomized Trials of Antiplatelet Therapy for Prevention of Death, Myocardial Infarction, and Stroke in High Risk Patients. *BMJ* 2002;324:71-86. doi: 10.1136/bmj.324.7329.71
- [8] Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney C, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-1860. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60503-1
- [9] CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348:1329-1339. doi: 10.1016/s0140-6736(96)09457-3
- [10] Diener H-Ch, Brass LM, Kaste M. 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;364:331-337. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16721-4
- [11] Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Flather MD, Haffner SM, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston C, Mak K-H, Mas J-L, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhubl SR, Weber MA, Brennan DM, Fabry-Ribaud L, Booth J, Topol EJ, for the CHARISMA Investigators. Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-1717. doi: 10.1056/NEJMoa060989
- [12] Sacco RL, Diener H-C, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, Palesch Y, Martin RH, Albers GW, Bath P, Bornstein N, Chan BPL, Chen S-T, Cunha L, Dahlöf B, De Keyser J, Donnan JA, Estol C, Gorelick P, Gu V, Hermansson K, Hilbrich L, Kaste M, Lu M, Machnig T, Pais P, Roberts R, Skvortsova R, Teal P, Toni D, Vandermaelen C, Voigt T, Weber M, Yoon BW, PROfESS Study Group. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1238-1251. doi: 10.1056/NEJMoa0805002
- [13] SPS3 Investigators; Benavente OR, Hart RG, McClure LA, Szychowski JM, Coffey CH, Pearce LA. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J med* 2012;367:817-825. doi: 10.1056/NEJMoa1204133
- [14] Chen Z, Sandercock P, Pan HC, Counsell C, Collins R, Liu LS, Xie X, Warlow C, Peto R. Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke : A combined analysis of 40 000 randomized patients from the chinese acute stroke trial and the international stroke trial. On behalf of the CAST and IST collaborative groups. *Stroke* 2000;31:1240-12249. doi: 10.1161/01.str.31.6.1240
- [15] Wang Y, Wang Y, Zhao C, Liu L, Wang D, Wang C, Wang C, Li H, Meng X, Cui L, Jia J, Dong Q, Xu A, Zeng J, Li Y, Wang Z, Xia H, Johnston SC, CHANCE Investigators. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2013;369:11-19. doi: 10.1056/NEJMoa1215340
- [16] Johnston SC, Easton JD, Farrant M, Barsan W, et al., for the Clinical Research Collaboration, Neurological Emergencies Treatment Trials Network, and the POINT Investigators. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. *N Engl J Med* 2018;379:215-225. doi: 10.1056/NEJMoa1800410
- [17] Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, Diaz R, Alings M, Lonn EM, Anand SS, Widimsky P, Hori M, Avezum A, Piegas LS, Branch KRH, Probstfield J, Bhatt DL, Zhu J, Liang Y, Maggioni AP, Lopez-Jaramillo P, O'Donnell M, Kakkar AK, Fox KAA, Parkhomenko AN, Ertl G, Störk S, Keltai M, Ryden L, Pogossova N, Dans AL, Lanan F, Commerford PJ, Torp-Pedersen C, Guzik TJ, Verhamme PV, Vinereanu D, Kim JH, Tonkin AM, Lewis BS, Felix C, Yusuf K, Steg PG, Metsarinne KP, Cook Bruns N, Misselwitz F, Chen E, Leong D, Yusuf S, for the COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017;377:1319-1330. doi: 10.1056/NEJMoa1709118
- [18] Toyoda K, Uchiyama S, Yamaguchi T, Easton JD, Kimura K, Hoshino H, Sakai N, Okada Y, Tanaka K, Origasa H, Naritomi H, Houkin K, Yamaguchi K, Isobe M, Minematsu K, on behalf of the CSPS.com Trial Investigators. Dual antiplatelet therapy using cilostazol for secondary prevention in patients with high-risk ischaemic stroke in Japan: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2019;18:539-548. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30148-6
- [19] Johnston SC, Amarenco P, Albers GW, Denison H, Easton JD, Evans SR, Held P, Jonasson J, Minematsu

- K, Molina CA, Wang Y, Wong KSL, for the SOCRATES Steering Committee and Investigators. Ticagrelor versus Aspirin in Acute Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med* 2016;375:35-43. doi: 10.1056/NEJMoa1603060
- [20] Johnston SC, Amarenco P, Denison H, Evans SR, Himmelmann A, James S, Knutsson M, Ladenvall P, Molina CA, Wang Y, THALES Investigators. Ticagrelor and Aspirin or Aspirin Alone in Acute Ischemic Stroke or TIA. *N Engl J Med* 2020;383:207-217. doi: 10.1056/NEJMoa1916870
- [21] Bath PM, Woodhouse LJ, Appleton JP, Beridze M, Christensen H, Dineen RA, Duley L, England TJ, Flaherty K, Havard D, Heptinstall S, James M, Krishnan K, Markus HS, Montgomery AA, Pocock SJ, Randall M, Ranta A, Robinson TG, Scutt P, Venables GS, Sprigg N, for the TARDIS Investigators. Antiplatelet therapy with aspirin, clopidogrel, and dipyridamole versus clopidogrel alone or aspirin and dipyridamole in patients with acute cerebral ischaemia (TARDIS): a randomised, open-label, phase 3 superiority trial. *Lancet* 2018;391:850-859. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32849-0
- [22] Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker C, Biller J, Brown M, Demaerschak BM, Hoh B, Jauch EC, Kidwell CS, Leslie-Mazwi TM, Ovbiagele B, Scott PA, Sheth KN, Southerland AM, Summers DV, Tirschwell DL, on behalf of the American Heart Association Stroke Council. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2019;50:e344-e418. doi: 10.1161/STR.0000000000000211
- [23] Greving JP, Diener HC, Reitsma JB, Bath PM, Csiba L, Hacke W, Kappelle LP, Koudstaal PJ, Leys D, Mas JL, Sacco RL, Algra A, for the Cerebrovascular Antiplatelet Trialists' Collaborative Group. *Stroke* 2019;50:1812-1818. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.024497
- [24] Diener HC, Sacco RL, Easton JD, Granger CB, Bernstein RA, Uchiyama S, Kreuzer J, Cronin L, Cotton D, Grauer C, Brueckmann M, Chernyatina M, for the RE-SPECT ESUS Steering Committee and Investigators. Dabigatran for Prevention of Stroke after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med* 2019;380:1906-1917. doi: 10.1056/NEJMoa1813959
- [25] Hart RG, Sharma M, Mundl H, Kasner SE, Bangdiwala SI, Berkowitz SD, Swaminathan B, Lavados P, Wang Y, Wang Y, Davalos A, Shamalov N, Mikulik N, Cunha L, Lindgren A, Arauz A, Lang W, Czlonkowska A, Eckstein J, Gagliardi RJ, Amarenco P, Amriso SF, Tatlisumak T, Veltkamp R, Hankey GJ, To-
ni D, Berezcki D, Uchiyama S, Ntaios G, Yoon BW, Brouns R, Endres M, Muir KW, Bornstein N, Ozturk S, O'Donnell MJ, De Vries Basson MM, Pare G, Pater C, Kirsch B, Sheridan P, Peters G, Weitz JI, Peacock WF, Shoamanesh A, Benavente OR, Joyner C, Themel-
les E, Connolly SJ, for the NAVIGATE ESUS Investigators. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med* 2018;378:2191-2201. doi: 10.1056/NEJMoa1802686