



**FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ**

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Eficacia de la doble antiagregación para prevenir recurrencias en pacientes con ictus minor o accidente isquémico transitorio de alto riesgo entre 24 y 72 horas de evolución

Alumno: Alberto González Romero

Tutor: Dr. Pedro Zapater Hernández

Curso 2021 – 2022


Agradecimientos

Durante la realización de este trabajo ha sido fundamental el apoyo de varias personas e instituciones. Me gustaría agradecer, por un lado, la labor del profesor Pedro Hernández Zapater al que, por la idiosincrasia de este máster, no he podido conocer personalmente, pero que ha colaborado en todo momento – contestando de forma inmediata a todos mis correos con ruegos y dudas – en la realización de este TFM, así como a la Universidad Miguel Hernández por facilitarnos en todo momento las cosas a los alumnos, dado que la mayoría compaginamos la realización del máster con muchas horas de trabajo y estudio.

Por otra parte y en primer lugar quiero mencionar a mi familia, por estar ahí desde el principio de los tiempos y de forma incondicional; en segundo, a mi novia, por aguantar todos los malos momentos que he vivido este año, plagado por todas las esquinas de una imponente sobrecarga laboral y emocional. Por último, agradecer su paciencia a mis amigos y compañeros de piso, ya que son razón de disfrute en todo momento y necesarios en la vida de cualquier persona que aspire a ser feliz.

Tabla de Contenido

Resumen	1
Introducción	2
Material y métodos.....	11
Conclusiones.....	19
Anexo.....	21
Bibliografía.....	37



Resumen

Actualmente, la doble antiagregación con ácido acetilsalicílico y clopidogrel durante 21 días se utiliza como medida de prevención secundaria en pacientes con ictus menor o accidente isquémico de alto riesgo que no reciben tratamiento de repermeabilización agudo. Dado que los estudios que sustentan esta indicación excluyen a pacientes con más de 24 horas de evolución desde el inicio de los síntomas – muy frecuentes, sin embargo, en la práctica clínica – hemos decidido realizar el proyecto de investigación de un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y comparado con placebo analizando la eficacia como medida de prevención secundaria del tratamiento doble antiagregante en pacientes con ictus isquémico menor o accidente isquémico transitorio de alto riesgo, entre 24 y 72 horas de evolución, frente a la antiagregación simple. Nuestros resultados tienen como objetivo aumentar el conocimiento y la bibliografía disponible sobre este tema en un subgrupo de pacientes frecuente pero no incluido en el resto de los trabajos.

Palabras clave: *doble antiagregación, clopidogrel, ictus, accidente isquémico transitorio, prevención secundaria*

Abstract

Currently, dual antiplatelet therapy with acetylsalicylic acid and clopidogrel for 21 days is used as a secondary prevention measure in patients with minor stroke or high-risk ischaemic stroke who are not receiving acute repermeabilisation therapy. Since the studies supporting this indication exclude patients with more than 24 hours of evolution since the onset of symptoms - very frequent, however, in clinical practice - we have decided to carry out the research project of a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. We have analysed the efficacy as a secondary prevention measure of dual antiplatelet therapy in patients with minor ischaemic stroke or high-risk transient ischaemic attack, between 24 and 72 hours of evolution, compared to single antiplatelet therapy. Our results aim to expand the knowledge and literature available on this topic in a subgroup of patients frequently observed but not included in the rest of the papers.

Keywords: *dual antiplatelet therapy, clopidogrel, stroke, transient ischaemic attack, secondary prevention*

Introducción

Los accidentes isquémicos transitorios (AIT) se caracterizan por la aparición brusca de focalidad neurológica, generalmente en pacientes con múltiples factores de riesgo cardiovascular (FRCV), de menos de 24 horas de duración y sin alteración estructural en las pruebas de neuroimagen realizadas con posterioridad. Por otra parte, en los ictus isquémicos menores la característica diferencial es la persistencia de focalidad neurológica leve (NIHSS 1-3) más allá de las 24 horas desde el inicio de la clínica y/o aparición de áreas de infarto en pruebas de neuroimagen.

Como está bien documentado, la enfermedad cerebrovascular es una de las principales causas de morbilidad en los países desarrollados. Los datos del Instituto Nacional de Estadística reportaron 116 017 ictus agudos y 14 933 accidentes isquémicos transitorios en 2011 en España, con una incidencia de 252 y 32 eventos por cada 100 000 habitantes/año, lo que supone un 3% del gasto sanitario anual (1). Asimismo, hasta el 30% de los ictus isquémicos que se producen en países desarrollados son precedidos por otro evento cerebrovascular o AIT previo (2). En el caso de los ictus menores y los AIT, las probabilidades de sufrir un deterioro neurológico invalidante en los tres meses que siguen al diagnóstico es muy elevado, en gran parte debido al riesgo de sufrir un nuevo evento cerebrovascular isquémico de mayor entidad; esto ocurre, según las series, en el 10-20% de los casos (3)(4). Este riesgo de recidiva no sigue un patrón lineal, sino que es máximo en las primeras semanas tras sufrir un AIT o un ictus menor – especialmente en las primeras 48 horas – llegando a cifras de hasta un 12% de recurrencias en los primeros siete días (5)(6), sobre todo en pacientes con estenosis carotídea sintomática (7). Por lo tanto, la investigación etiológica y la instauración de medidas de prevención secundaria son elementos de máxima necesidad desde el comienzo de la clínica.

Como también ocurre en los eventos aterotrombóticos de otros órganos (infarto agudo de miocardio, isquemia arterial periférica), en la fisiopatología de la isquemia cerebral es fundamental la intervención de la agregación plaquetaria, por lo que el tratamiento con antiagregantes disminuye el riesgo de nuevos eventos isquémicos oclusivos (8)(9). El ácido acetilsalicílico (AAS) ha sido, durante décadas, el tratamiento estándar para la prevención secundaria del ictus isquémico, disminuyendo en un 23% el riesgo de recurrencia (10) mediante la inhibición rápida e irreversible de la enzima COX-1, según un metaanálisis realizado sobre 195 ensayos clínicos. Estudios posteriores – p.e. el ensayo CAPRIE (*clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events*) – sugieren una mayor potencia del clopidogrel, con una reducción del riesgo relativo de nuevos eventos isquémicos del 8% en comparación con AAS en monoterapia (11), y del 10% en pacientes con AAS combinado con dipiridamol frente a ácido

acetilsalicílico solo (12). Por otro lado, el estudio multicéntrico, aleatorizado y doble ciego PRoFESS (*Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes*) comparaba la eficacia de clopidogrel con la DAG con AAS y dipiridamol en pacientes con diagnóstico de ictus isquémico agudo en los 120 días anteriores, mostrando que ambos tratamientos eran equivalentes en esta población concreta (13).

Ensayos posteriores han explorado nuevas ramas de tratamiento para prevenir recurrencias a medio y largo plazo, como warfarina, doble antiagregación con ticagrelor – AAS durante 30 días, triple terapia con AAS, clopidogrel y dipiridamol o doble terapia con clopidogrel – AAS a largo plazo, sin mostrar en ningún caso superioridad frente al AAS o clopidogrel en monoterapia y a costa de un mayor riesgo de hemorragia intracraneal sintomática, así como de otros sangrados significativos que podrían poner en riesgo la vida del paciente (14) (15) (16) (17) (18). El ensayo clínico MATCH (*Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients*), cuyos resultados vieron la luz en el año 2004, comparaba la DAG con AAS y clopidogrel frente a clopidogrel en monoterapia en pacientes de alto riesgo que habían sufrido un ictus isquémico agudo o AIT en los tres meses previos, manteniendo el tratamiento y el seguimiento durante 18 meses. Los resultados mostraron que la DAG no era superior al clopidogrel en monoterapia en la prevención secundaria a largo plazo, añadiéndose a esto una tasa significativamente mayor de sangrados (17). Sin embargo, estos grandes ensayos tenían defectos metodológicos importantes dado que incluían poblaciones de estudio muy heterogéneas, en la mayoría de los casos el tratamiento se inició después de la fase aguda de alto riesgo y, además, los tratamientos se mantenían durante años, incrementando los efectos adversos de perfil hemorrágico.

A pesar de estos datos a priori desalentadores, el elevado riesgo de recurrencia en las fases iniciales tras sufrir un AIT o un ictus isquémico agudo ha avivado el ingenio de los investigadores para hacer frente a la creciente necesidad de optimizar el tratamiento en estos pacientes, especialmente en aquellos de alto riesgo (3)(5)(19)(20). En consecuencia, se han diseñado numerosos ensayos clínicos en los últimos años que analizan la utilidad de tratamientos antitrombóticos más agresivos en pacientes con riesgo isquémico elevado a corto plazo pero con mínimo daño isquémico cerebral (que podría minimizar la tasa de hemorragias intracraneales). Dado que AAS y clopidogrel antagonizan de forma sinérgica la agregación plaquetaria, se postuló que combinados deberían aportar un beneficio añadido en la prevención del ictus (21).

El ensayo clínico multicéntrico CHARISMA (*The Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance*) comparaba, de forma aleatorizada y doble-ciego, la efectividad de la DAG con ácido acetilsalicílico y clopidogrel en la prevención secundaria de eventos aterotrombóticos de cualquier índole frente a la antiagregación simple en

pacientes que, o bien habían tenido eventos trombóticos previos (subgrupo de pacientes sintomáticos) o contaban con múltiples FRCV (subgrupo de pacientes asintomáticos). Los resultados no mostraron beneficio en la variable respuesta primaria para el grupo intervención, aunque en el análisis por subgrupos la DAG mostró una reducción del riesgo relativo de eventos isquémicos en los pacientes sintomáticos, esto es, en los que tenían antecedentes de ictus isquémico, AIT, infarto agudo de miocardio, arteriopatía periférica o angina inestable (18); la conclusión obvia implicaba la necesidad de nuevas investigaciones en el subgrupo de pacientes sintomáticos. El ensayo clínico FASTER (*Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence*), aunque tuvo que ser interrumpido por problemas en el reclutamiento de pacientes en relación a un elevado uso de estatinas, mostró una tendencia al beneficio de la doble antiagregación (DAG) con AAS y clopidogrel sobre ácido acetilsalicílico si el tratamiento se iniciaba de forma inmediata (22), abriendo nuevas vías de investigación. Los estudios CARESS [*Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis*] y CLAIR [*Clopidogrel plus Aspirin for Infarction Reduction in Acute Stroke or Transient Ischemic Attack Patients with Large Artery Stenosis and Microembolic Signals*] incluían a pacientes con estenosis carotídea interna (ACI) extracraneal > 50% (CARESS) o bien de la ACI (extracraneal o intracraneal) y de la arteria cerebral media (ACM) en el estudio CLAIR, que habían sufrido un AIT o ictus isquémico (NIHSS < 23 en CARESS y NIHSS < 9 en CLAIR) en los tres meses o siete días previos a la administración del tratamiento (CARESS y CLAIR, respectivamente); la variable respuesta principal era la reducción del número de microembolismos cerebrales detectados mediante ecografía-dúplex transcraneal (cuya relación con el riesgo de presentar un ictus isquémico había sido establecida previamente (23)) y cada paciente era asignado de forma aleatoria y ciega a uno de los dos grupos de tratamiento: ácido acetilsalicílico más placebo o DAG. En el grupo de la DAG se demostró una reducción significativa del número de microembolismos cerebrales frente al grupo control con antiagregación simple, cumpliéndose así las premisas de la hipótesis alternativa (24) (25).

Posteriormente, se publicó en la prestigiosa revista *Stroke* un metaanálisis en 2012 sobre la evidencia emergente de la eficacia de la DAG que incluía ensayos clínicos controlados y aleatorizados que evaluaban el tratamiento antitrombótico dual frente al simple en el ictus isquémico agudo o AIT, incluyendo solo a aquellos pacientes que comenzaban el tratamiento en las primeras 72 horas, aportando evidencia sobre la utilidad de la DAG para evitar la recurrencia de los episodios isquémicos cerebrales si se administraba correctamente (26).

A la luz de los resultados favorables en cuanto a la prevención secundaria de recurrencias con DAG en pacientes con AIT o ictus isquémico menor se realizaron dos estudios pivotaes: los ensayos clínicos POINT (*Platelet-oriented inhibition in new TIA and minor ischemic stroke*) y CHANCE (*Clopidogrel With Aspirin in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack*).

Table 2. Efficacy and Safety Outcomes.

Outcome	Aspirin (N = 2586)		Clopidogrel and Aspirin (N = 2584)		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	Patients with Event no.	Event Rate %	Patients with Event no.	Event Rate %		
Primary outcome						
Stroke	303	11.7	212	8.2	0.68 (0.57–0.81)	<0.001
Secondary outcomes						
Stroke, myocardial infarction, or death from cardiovascular causes	307	11.9	216	8.4	0.69 (0.58–0.82)	<0.001
Ischemic stroke	295	11.4	204	7.9	0.67 (0.56–0.81)	<0.001
Hemorrhagic stroke	8	0.3	8	0.3	1.01 (0.38–2.70)	0.98
Myocardial infarction	2	0.1	3	0.1	1.44 (0.24–8.63)	0.69
Death from cardiovascular causes	5	0.2	6	0.2	1.16 (0.35–3.79)	0.81
Death from any cause	10	0.4	10	0.4	0.97 (0.40–2.33)	0.94
Transient ischemic attack	47	1.8	39	1.5	0.82 (0.53–1.26)	0.36
Safety outcomes						
Bleeding*						
Severe	4	0.2	4	0.2	0.94 (0.24–3.79)	0.94
Moderate	4	0.2	3	0.1	0.73 (0.16–3.26)	0.68
Mild	19	0.7	30	1.2	1.57 (0.88–2.79)	0.12
Any bleeding	41	1.6	60	2.3	1.41 (0.95–2.10)	0.09

* Bleeding events were defined according to the Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries criteria as follows: severe bleeding was defined as fatal or intracranial hemorrhage or other hemorrhage causing hemodynamic compromise that required blood or fluid replacement, inotropic support, or surgical intervention; moderate bleeding as bleeding that required transfusion of blood but did not lead to hemodynamic compromise requiring intervention; and mild bleeding as bleeding not requiring transfusion and not causing hemodynamic compromise (e.g., subcutaneous bleeding, mild hematomas, and oozing from puncture sites).²²

Tabla 1. Resultados de eficacia y seguridad del ensayo clínico CHANCE (27)

CHANCE es un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego realizado en China con una muestra de 5170 pacientes con diagnóstico de ictus isquémico menor (NIHSS < 4) o AIT de alto riesgo de etiología no cardioembólica, incluyendo a pacientes con AIT que puntuaban >3 en la escala ABCD² (que había demostrado previamente una elevada sensibilidad para identificar a pacientes con alto riesgo de recurrencia en los primeros días) (28)(29). Uno de los criterios clave de inclusión era que los pacientes no debían sobrepasar las 24 horas desde el inicio de la clínica al recibir el tratamiento con DAG; esto es, incluía únicamente a pacientes con ictus isquémico o AIT en fase aguda, cuando el riesgo de recurrencia es máximo. Los pacientes eran aleatorizados en dos ramas de tratamiento, DAG con AAS y clopidogrel durante 21 días (y clopidogrel en monoterapia los días 22 a 90, más placebo) por un lado y antiagregación simple con AAS durante 90 días (más placebo) por otro. Además, el grupo intervención recibía clopidogrel a dosis de carga de 300 mg en el momento de su inclusión en el estudio. La variable respuesta primaria era una variable compuesta de nuevos eventos cerebrovasculares, independientemente de si eran isquémicos o hemorrágicos, a los 90 días (27). Los resultados mostraron una reducción del riesgo de recurrencia de ictus a los 90 días con un riesgo relativo de 0.68 (intervalo de confianza del 95% de 0.57 – 0.81, *p* valor < 0.01) en el grupo

de la DAG frente a la antiagregación simple, sin un incremento significativo de la tasa de hemorragias. La disminución de la tasa de recurrencias se mantenía, además, en el informe del seguimiento de los pacientes a un año desde el diagnóstico (hazard ratio 0.78; 95% CI, 0.65–0.93; P=0.006) (30).

Sobre el ensayo CHANCE se realizó en 2018 un interesante análisis por subgrupos cuyo fin era analizar en qué pacientes el beneficio de la DAG era máximo, y en cuáles dudoso (31). Para ello, los participantes se dividían según los hallazgos de neuroimagen en tres grupos: grupo MAI (*multiple acute infarctions*), grupo SAI (*single acute infarction*) y NAI (*none acute infarction*). Los pacientes con múltiples lesiones isquémicas (MAI) tenían un mayor riesgo de recurrencia que el resto y, además, se beneficiaban más de la DAG (Hazard ratio 0.5; IC 95%: 0.3 – 0.96; P = 0.04) que los pacientes SAI (HR 1.1; 95% CI, 0.6-2.0; P = 0.71) o NAI (HR 1.7; 95% CI, 0.3-11.1; P = 0.56). Esto es debido a que los ictus isquémicos con distintos patrones de infarto en las pruebas de neuroimagen suelen tener también una etiopatogenia diferente (32): cuando aparecen múltiples infartos agudos la causa suele ser una embolia arterio-arterial, cardíaca o de fuente desconocida; sin embargo, en los pacientes que presentan un único infarto agudo de pequeño tamaño (<15 mm) y subcortical la etiología suele ser lacunar, esto es, secundario a la oclusión de una pequeña arteria perforante que ya presentaba cambios vasculares subyacentes crónicos (lipohialinosis o necrosis fibrinoide) (33) y que no se beneficiará de la adición de clopidogrel al tratamiento, sufriendo a cambio un aumento del riesgo de transformación hemorrágica (34). En el resto de SAI (> 2 cm y/o corticales) la causa puede ser embólica, como en los infartos agudos múltiples; sin embargo, el riesgo de recurrencia en los infartos agudos únicos será menor que en los múltiples (35) y por lo tanto el impacto de la DAG en prevención secundaria también.

Además, el estudio CHANCE fue realizado sobre población de origen chino en su práctica totalidad y, dado que la etiología del ictus isquémico varía según la raza – siendo la estenosis de grandes vasos intracraneales la causa más frecuente en asiáticos, hispanos y africanos, mientras que es infrecuente en pacientes caucásicos, en los que predomina la ateromatosis de arterias extracraneales – eran necesarios más estudios para generalizar la indicación de la DAG en cualquier tipo de paciente con AIT de alto riesgo o ictus isquémico menor, fuese cual fuese su procedencia (36).

El ensayo clínico POINT, similar al estudio CHANCE y patrocinado por el NIH (*National Institutes of Health*), fue realizado entre 2010 – 2017 a partir de los datos de 4150 pacientes de 210 centros sanitarios distintos, la mayoría en Estados Unidos y Europa, con diagnóstico de ictus isquémico menor (NIHSS 1 – 4) o AIT de alto riesgo (ABCD² > 3) que recibían el tratamiento antes de que transcurriesen 12 horas desde el inicio de la clínica. Los pacientes eran estratificados de forma aleatoria en dos brazos de tratamiento: el grupo intervención recibía el primer día una

carga de 600 mg de clopidogrel y una dosis de AAS de 162 mg/día durante 5 días, y del día 2 al 90 una dosis de 81 mg de AAS y 75 mg de clopidogrel; el grupo control recibía AAS (día 1 – día 90) a las mismas dosis que las descritas previamente más placebo. El seguimiento se realizaba vía telefónica en el día 7, día 30 y persona-persona o, en algunos casos, vía telefónica, en el día 90 (37).

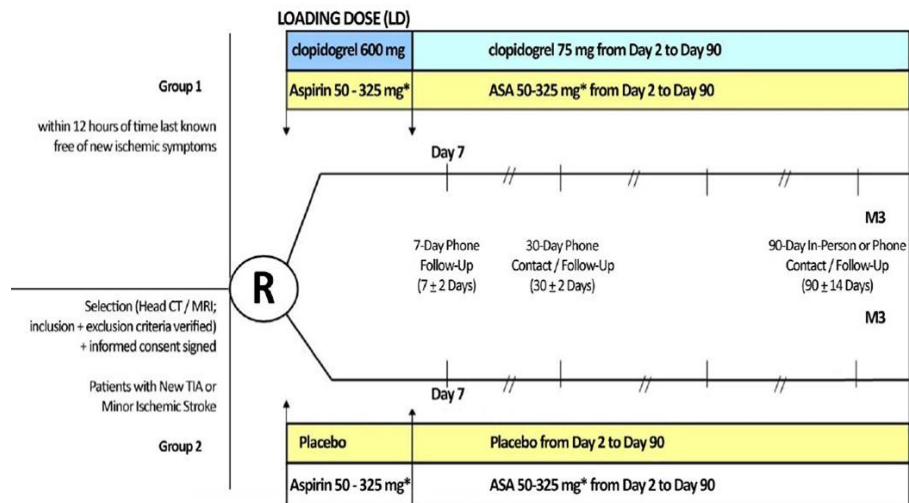


Figura 1. Diseño del estudio POINT (37)

ASA = ácido acetilsalicílico; head CT/MRI = Tomografía computarizada craneal / Resonancia magnética; TIA = accidente isquémico transitorio

En el ensayo POINT, la variable resultado principal era una variable compuesta de eventos isquémicos (infarto agudo de miocardio, ictus isquémico, muerte por causa cardiovascular) y la secundaria el número de ictus isquémicos recidivantes, mientras que la variable primaria de seguridad era el número de hemorragias mayores. Los resultados mostraron una disminución estadísticamente significativa de eventos isquémicos en el grupo intervención con DAG durante 90 días (HR: 0.75; 95% CI 0.59-0.95; p=0.02) a expensas de un aumento significativo en el número de sangrados (HR: 2.32; 95% CI 1.10-4.87; p=0.02), por lo que se confirmaba la hipótesis alternativa pero introduciendo dudas sobre cómo minimizar el riesgo de hemorragia para mantener una relación riesgo / beneficio óptima.

A pesar de su gran similitud, existen diferencias metodológicas importantes entre ambos ensayos clínicos:

- Dosificación: aunque en ambos se administraba carga de clopidogrel, la dosis era de 600 mg en POINT y de 300 mg en CHANCE.
- Duración y tipo de tratamiento: la DAG se mantuvo durante 90 días en el ensayo POINT, mientras que en CHANCE únicamente se administró durante los primeros 21 días.

- Tiempo de evolución antes de recibir tratamiento: <24 horas en CHANCE y <12 horas en estudio POINT.
- Variables respuesta: la variable principal de eficacia en CHANCE era eventos cerebrovasculares (isquémicos o hemorrágicos), mientras que en POINT era un conjunto de eventos aterotrombóticos (ictus isquémico, infarto de miocardio, muerte de causa cardiovascular). La variable principal de seguridad en CHANCE eran sangrados moderados-severos, mientras que en POINT eran hemorragias mayores con criterios diagnósticos distintos.
- Población: el estudio CHANCE se realizó en población asiática, mientras que en el ensayo POINT la población era principalmente caucásica (aunque también incluía hispanos, afroamericanos y asiáticos en menor porcentaje).

A raíz de la irrupción de estos ensayos clínicos pivotaes (y otros realizados con un menor tamaño muestral), durante esta última década se han realizado varios metaanálisis y revisiones sistemáticas que intentan establecer una evidencia definitiva en este tema y, sobre todo, de cara a delimitar la duración óptima de la DAG. Uno de los metaanálisis más importantes, publicado en 2019, utilizaba el pool de pacientes y resultados de POINT y CHANCE y, teniendo en cuenta la diferente duración de la terapia antiplaquetaria dual en los dos ensayos (ya que CHANCE utilizó 21 días de terapia antiplaquetaria dual, mientras que POINT utilizó 90 días la DAG en el grupo intervención), se realizaron además análisis separados para los resultados primarios de eficacia y seguridad de 0 a 21 días y de 22 a 90 días. En el grupo de pacientes que recibió terapia antitrombótica dual, el número de eventos isquémicos a los 90 días se veía reducido significativamente (HR 0.70; 95% CI, 0.61-0.81; $P < .001$) y también la tasa de accidentes cerebrovasculares isquémicos y/o hemorrágicos (HR 0.70; 95% CI 0.61-0.80; $P < 0.001$); sin embargo, el número de eventos hemorrágicos (menores y composite mayores-menores) aumentaba de forma significativa en el grupo de la DAG al combinar los resultados de ambos ensayos y de forma independiente en el estudio POINT, aunque no así en CHANCE (38). Además, al analizar los resultados del día 1-21 y del 22-90 de seguimiento por separado se encontró un mayor beneficio neto en los primeros 21 días (HR 0.66; 95% CI 0.56-0.77; $p < 0.001$), mientras que en los días 22 al 90 no se encontró una reducción significativa del número de eventos isquémicos ni accidentes cerebrovasculares entre el grupo control y el grupo intervención (HR 0.94; 95% CI 0.67-1.32; $p = 0.72$).

Otro metaanálisis, publicado en 2020, incluía 15 ensayos clínicos (POINT y CHANCE entre ellos) que comparaban la utilización de múltiples agentes antitrombóticos (no únicamente clopidogrel y ácido acetilsalicílico) con la antiagregación simple (o al menos, con un menor número de antitrombóticos que el brazo intervención), iniciados < 72 horas desde el inicio del ictus o el AIT, con una muestra total de 17 091 participantes. La revisión sistemática mostró una

reducción significativa en el número de ictus de cualquier tipo a los 90 días en el grupo con más antitrombóticos, aunque no así una reducción de la mortalidad cardiovascular (variables principales de eficacia). En cuanto a las variables secundarias, la antiagregación intensiva resultó ser eficaz para prevenir nuevos ictus isquémicos de forma significativa y también en la reducción de un composite de eventos isquémicos (ictus o infarto de miocardio) y mortalidad cardiovascular. Como se esperaba, la proporción de hemorragias intracraneales y extracraneales notificadas en el grupo de intervención de antiagregantes múltiples fue mayor en comparación con el grupo de control (RR 1,92; IC del 95%: 1,05 a 3,50; $p = 0,03$ para las hemorragias intracraneales); sin embargo, estos datos se vieron afectados principalmente por el estudio TARDIS, que aportó el 88.6% de los eventos hemorrágicos y que comparaba el tratamiento antiplaquetario múltiple (incluyendo triple antiagregación) con la antiagregación simple. Tras eliminar el estudio TARDIS y comparando la terapia antitrombótica dual con la antiagregación simple, se encontró que el riesgo de hemorragia intracraneal no aumentaba de forma significativa (RR 1,53; IC del 95%: 0,76 a 3,06; $p = 0,23$), aunque sí el riesgo de hemorragia extracraneal (RR 3,08; IC del 95%: 1,74 a 5,46; $p < 0,001$) (39). Además, se concluía que la máxima eficacia de la terapia antitrombótica múltiple se produce en el primer mes de tratamiento tras sufrir un ictus isquémico o un AIT.

Justificación y objetivos del estudio

La DAG con ácido acetilsalicílico y clopidogrel como tratamiento para la prevención secundaria de nuevos eventos isquémicos cerebrovasculares tras AIT o ictus isquémico menor ha demostrado superioridad frente a la antiagregación simple en diversos estudios y revisiones sistemáticas (26) (27) (37) (38) (39), convirtiéndose en el tratamiento estándar de pacientes con ictus isquémico menor o AIT de alto riesgo según las recomendaciones de la AHA/ASA (2021) (40). Sin embargo, en la práctica clínica diaria todavía persisten razonables dudas acerca de la posología, duración del tratamiento y balance riesgo/beneficio en algunos casos concretos, sobre todo en pacientes con ictus lacunares (34) y de > 24 horas de evolución de la clínica (que fueron sistemáticamente excluidos de los ensayos CHANCE y POINT) (27) (37). Por ello, son necesarias más investigaciones que definan mejor nuestra población diana y, por lo tanto, en qué casos podemos obviar la DAG por su ineficacia, siguiendo el principio *primum non nocere*.

Material y métodos

Tipo de ensayo clínico y diseño

Se presenta un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo que recoge todos los ictus isquémicos menores (NIHSS < 4) o AIT de alto riesgo (ABCD² > 3) que cumplen los criterios de inclusión y exclusión – detallados a continuación – y que son atendidos por Neurología en 54 centros hospitalarios de España que cuentan con Servicio o Sección de Neurología y que se han adherido al durante los meses de julio de 2022 a junio de 2026.

Muestra y recogida de datos

Se seleccionan pacientes mayores de 18 años que acuden a los hospitales de referencia de Neurología Vascular de las provincias de Murcia, Albacete y Alicante durante el periodo de duración del ensayo clínico y que son valorados por un médico especialista en Neurología, encargado de decidir si cada paciente cumple o no los criterios de inclusión o exclusión del estudio y de reclutarlos. Posteriormente, el neurólogo reclutador debe rellenar un formulario preestablecido con los datos y variables de cada paciente necesarios para el correcto desarrollo del estudio. La recogida definitiva de los datos es realizada posteriormente por los investigadores de los Servicios de Neurología de los hospitales participantes una semana tras la aleatorización, accediendo al formulario preestablecido y a la historia clínica de los participantes en el ensayo a través de los programas de informatización sanitaria. Se incluyen los datos personales, demográficos, analíticos y de imagen del paciente, junto a sus antecedentes médico-quirúrgicos y el informe de ingreso.

Criterios de inclusión:

- Edad > 18 años.
- Firma del consentimiento informado por parte del paciente o tutor legal.
- Focalidad neurológica de inicio brusco valorada por especialista en neurología y secundaria a isquemia cerebral. Debe cumplirse una de las dos siguientes premisas:
 - AIT de alto riesgo: resolución del déficit neurológico en cualquier momento entre el inicio de la clínica y las 24 horas de duración y puntuación en escala ABCD² igual o mayor de 4 (puntuación entre 0 – 7: se calcula a partir de la edad del paciente, presión arterial a su llegada a Urgencias, características clínicas, duración del AIT y presencia o no de diabetes mellitus).

- Ictus isquémico menor: déficit secuelar con una puntuación en la escala NIHSS (*National Institute of Health Stroke Scale*) igual o menor a 3.
- Aleatorización y administración del tratamiento correspondiente tiene lugar entre las 24 y las 72 horas desde el último momento conocido sin clínica neurológica deficitaria.
- No contraindicaciones absolutas para el ácido acetilsalicílico o el clopidogrel
- TC craneal o RM craneal descarta patologías que puedan presentarse como un *stroke mimic* (hemorragia parenquimatosa, subaracnoidea, epidural o subdural; tumor; absceso).

Criterios de exclusión:

- Pacientes con hemorragia mayor activa en cualquier región del organismo.
- Hemorragia digestiva o cirugía mayor en los tres meses previos al inicio del tratamiento.
- Cirugía o tratamiento intervencionista de cualquier índole que pueda necesitar de la interrupción temporal del tratamiento durante los cuatro meses posteriores a la aleatorización.
- Pacientes en los que no se puede realizar un correcto seguimiento.
- Situación basal según la escala de Rankin modificada (mRS) > 3.
- Tratamiento anticoagulante durante los 10 días previos a la aleatorización o patología con indicación de anticoagulación (fibrilación o flutter auricular, enfermedad tromboembólica venosa, prótesis valvular mecánica, síndrome antifosfolipídico, hipercoagulabilidad) diagnosticada previamente o durante el estudio.
- Sospecha de endocarditis infecciosa.
- Clínica aislada de: pérdida de visión en uno o ambos ojos, alteración de la articulación del habla, alteración sensitiva aislada, sordera o vértigo de inicio bruscos sin ninguna otra clínica focal deficitaria y sin evidencia de lesión isquémica en pruebas de neuroimagen.
- Tratamiento con fármacos trombolíticos intravenosos o intraarteriales durante los 30 días previos al inicio del tratamiento.
- Paciente con indicación de trombectomía mecánica.
- Historia de hemorragia intracraneal no traumática.
- Esperanza de vida < 6 meses.
- Embarazadas.

Variables recogidas para cada paciente

- Sexo y edad.
- Factores de riesgo cardiovascular: hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, tabaquismo, hábito enólico, así como el resto de los antecedentes personales y/o familiares.
- NIHSS al diagnóstico y a los 120 días.
- Ictus o AIT previo.
- Toma previa de antiagregantes o anticoagulantes, así como el resto de los tratamientos crónicos al momento de su inclusión en el estudio.
- Grado de encefalopatía vascular al diagnóstico (Fazekas 0-3)
- Situación basal al diagnóstico y a los cuatro meses determinada mediante la escala de Rankin modificada (mRS)
- Eventos isquémicos (ictus isquémico, accidente isquémico transitorio, infarto agudo de miocardio, muerte por causa vascular) durante los 120 días posteriores al inicio del seguimiento.
- Eventos hemorrágicos durante los 120 días posteriores al inicio del seguimiento.
- Etiología del ictus.

Brazos de tratamiento

Una vez reclutados, los participantes del estudio son aleatorizados 1:1 (clopidogrel: placebo) a través del módulo de aleatorización WebCDU™ desarrollado por el SDMC (*NETT Statistics and Data Management Center*) de la Universidad de Carolina del Sur, que generará un número de aleatorización.

- El grupo intervención recibe dosis de carga de 300 mg de ácido acetilsalicílico y clopidogrel el día 1, seguida de doble antiagregación hasta cumplir 30 días a dosis de 100 mg/día de AAS y 75 mg/día de clopidogrel, con mantenimiento posterior de AAS 100 mg/día en monoterapia hasta el día 120.
- El grupo control recibe carga de 300 mg de ácido acetilsalicílico más placebo (en total, 4 comprimidos con morfología idéntica a la del clopidogrel 75 mg) seguida de 100 mg/día de AAS y placebo (1 comprimido/día con morfología idéntica a la del clopidogrel 75 mg) hasta cumplir 30 días. A partir del día 31, mantenimiento con 1 comprimido de AAS 100 mg/día hasta la finalización del estudio (día 120).

Cálculo del tamaño muestral

Utilizando un contraste de hipótesis bilateral con un índice alfa de 0.05 y un índice beta < 0.20, con un índice de pérdidas esperadas inferior al 10% y una aleatorización 1:1 para cada brazo de tratamiento, se necesitarían 2825 en el grupo intervención y 2825 en el grupo comparación para detectar como estadísticamente significativa la diferencia entre las proporciones de eventos isquémicos en cada uno de los grupos. En el grupo intervención, en base a los resultados de los estudios previos (27) (37) (41), se espera una proporción de eventos isquémicos de 0.06, mientras que en el grupo comparación la proporción esperada es de 0.08. Para la obtención de estos resultados se ha utilizado la aproximación de ARCSINUS mediante la calculadora GRANMO del IMIM.

Duración del periodo de reclutamiento

Dado que la incidencia compuesta de ictus isquémico menor y de accidentes isquémicos transitorios es de, aproximadamente, 130 – 150 casos por cada 100 000 habitantes / año (variable en función del estudio que encontremos pues, en numerosos casos, los pacientes no consultan al ser mínimas e incluso inexistentes las secuelas del episodio), en una población total de 22 800 000 habitantes (suma de las poblaciones para las cuales son referencia los hospitales participantes) el número de eventos previstos es de 29 640 – 34 200 casos al año. De estos casos, la mayoría serán atendidos en las primeras 24 horas; dado que no existen estudios que indiquen qué casos consultan entre las 24 y las 72 horas de evolución, asumimos un 20% de los casos en base a la experiencia del equipo de investigadores, incluyendo también aquellos pacientes que son valorados inicialmente en los Servicios de Urgencias sin recibir doble antiagregación hasta valoración en días posteriores por Neurología, por lo que el número de eventos que cumplan los criterios de inclusión del estudio será de aproximadamente 6 000 por año. Suponiendo una proporción estimada del 30% (tasa de inadecuación), el número de pacientes incluidos en el estudio será de 1800 al año. Dado que el tamaño muestral calculado es de 5650 pacientes, serán necesarios al menos 3.13 años para conseguir la muestra necesaria, por lo que la duración del periodo de reclutamiento se estima desde julio de 2022 a diciembre de 2025.

Objetivos del ensayo

El objetivo de eficacia principal es una variable compuesta definida por la presencia de nuevos eventos vasculares isquémicos durante los 120 días de seguimiento: ictus isquémico agudo, definido como un infarto cerebral o retiniano que cursa con un déficit neurológico de inicio brusco y con evidencia clínica o evidencia en pruebas de neuroimagen de lesión isquémica (una vez pasadas 24 horas desde el inicio) que no se puede atribuir a una causa no isquémica

(p.e. traumatismo, neoplasia, crisis epiléptica, enfermedad neurodegenerativa, infección del sistema nervioso central); accidente isquémico transitorio, esto es, episodio de focalidad neurológica de inicio brusco y menos de 24 horas de duración, sin nuevas lesiones en pruebas de neuroimagen y no atribuible a causa no isquémica; progresión o empeoramiento rápido de la focalidad neurológica previa, de causa isquémica y con nuevos infartos en RM y/o TC craneal; infarto agudo de miocardio, definido como episodio de inicio brusco de dolor torácico de características isquémicas y/o equivalente anginoso (disnea, dolor epigástrico, síncope, etcétera) en el que se objetiva una elevación significativa de los marcadores de daño miocárdico (troponinas) atribuible a oclusión aterotrombótica de una arteria coronaria objetivada mediante coronariografía o RM cardíaca; muerte por causa vascular, es decir, fallecimiento secundario a ictus (isquémico o hemorrágico), hemorragia sistémica, infarto de miocardio, tromboembolismo pulmonar o arritmia.

El objetivo principal de seguridad es la presencia de eventos hemorrágicos moderados y/o severos durante los 120 días de seguimientos, según la definición GUSTO (42) (*Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries*). Esta definición engloba todos los tipos de hemorragia intracraneal sintomática (excluimos, por lo tanto, las transformaciones hemorrágicas tipo IH-1 e IH-2) y los sangrados sistémicos que cursen con un compromiso hemodinámico del paciente (necesidad de fluidoterapia intensiva y/o fármacos inotrópicos positivos), que necesiten de intervención quirúrgica y/o de transfusión de 2 o más concentrados de hematíes.

Por otro lado, los objetivos de eficacia secundarios del ensayo clínico son los siguientes:

- Análisis comparativo de la eficacia comparada de ambos tratamientos por subgrupos en función de la etiología y el tipo de ictus.
- Analizar la clase funcional según la escala mRS al diagnóstico y a los cuatro meses y buscar diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y el grupo intervención.
- Analizar la influencia de otros factores en la recurrencia precoz de eventos isquémicos después de sufrir un ictus isquémico menor no cardioembólico o un AIT de alto riesgo: sexo, edad, ictus isquémico o AIT previo, encefalopatía vascular moderada-grave (Fazekas 2-3) al diagnóstico, dislipemia, diabetes mellitus, tabaquismo, hábito enólico.

Seguimiento de los participantes del estudio

Todos los pacientes – o tutores legales – que firman el consentimiento informado son aleatorizados en cada uno de los brazos de tratamiento. Todos los participantes reciben el mismo seguimiento:

- A su valoración inicial por Neurología se indica la realización de pruebas de neuroimagen (TC craneal simple o RM craneal, a criterio del investigador) en las siguientes 24 horas a su inclusión en el estudio.
- Además, se realiza analítica protocolo, electrocardiograma, radiografía de tórax y los estudios etiológicos específicos que sean necesarios (estudio cardiológico mediante Holter o ecocardiograma, análisis mediante pruebas de trombofilia y/o autoinmunidad, TC vascular de arterias supraaórticas o cerebrales e incluso arteriografía si fuese pertinente, entre otras pruebas complementarias).
- Todos los pacientes con infarto establecido en pruebas de neuroimagen que queden con secuelas recibirán atención por parte del médico rehabilitador.
- Se citará una primera revisión a los 60 días desde el inicio de la clínica, reevaluando la situación neurológica del paciente y comprobando que se ha realizado una adherencia terapéutica correcta.
- Se programará una segunda revisión a los 120 días desde el inicio de la clínica, recogiendo las variables de interés para la realización del estudio.

Aspectos éticos del ensayo

Este estudio se aplica de acuerdo con las normas de buena práctica clínica descritas en los siguientes consensos:

- Normas Tripartitas Armonizadas de la ICH E6, para la Buena Práctica Clínica de 1996.
- Directiva 2001/20/CE
- Real Decreto 223/2004; Circular 15/2001
- Declaración de Helsinki referente a la investigación en seres humanos

El investigador, una vez firmado el protocolo, no lo modificará sin el acuerdo por escrito entre el promotor, el investigador principal y el Comité Ético de Ensayos Clínicos y la Agencia Española del Medicamento. Antes del inicio del estudio, el protocolo, el formulario de consentimiento informado y las hojas de información al paciente han de ser revisadas y firmadas por escrito por el Comité Ético de Investigación Clínica de cada uno de los centros hospitalarios participantes.

El investigador explicará a cada paciente la naturaleza del estudio, la duración prevista, las pruebas complementarias que se le realizarán, las características de los tratamientos y los potenciales riesgos y beneficios derivados de su participación, advirtiendo siempre de la

voluntariedad de su participación y de la posibilidad de abandonarlo en cualquier momento por cualquier motivo. Además, cada paciente recibirá un formulario de consentimiento informado que deberá leer dedicándole el tiempo que sea necesario y con la presencia del investigador para dar las explicaciones que sean pertinentes antes de firmar el documento, del que se generarán dos copias: una para el investigador y otra para el paciente. La firma de este documento es un criterio de inclusión básico para la participación de este en el estudio. En caso de que el paciente no esté capacitado para entender y, por lo tanto, para firmar el consentimiento informado (por su situación basal o por el contexto clínico), se considerará la posibilidad de solicitar la firma del tutor legal o de un familiar.

Los datos de los pacientes se anonimizarán y procesarán de acuerdo a lo establecido en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales

Análisis estadístico

La recogida de datos se hizo a través de un formulario preestablecido, incluyendo posteriormente los datos de las variables en el programa Excel®, compatible con el paquete estadístico SPSS 23.0®. La hipótesis nula del ensayo es que los pacientes con ictus isquémico menor o AIT de entre 24 – 72 horas de evolución desde el último momento conocido sin focalidad neurológica tratados con DAG mediante AAS y clopidogrel (carga de 300 mg inicialmente, seguida de una dosis diaria de 75 mg durante 30 días) no presentan diferencias estadísticamente significativas respecto a aquellos tratados con AAS y placebo con respecto a la variable respuesta primaria (variable compuesta definida por la presencia de eventos isquémicos en cada uno de los brazos de tratamiento). La hipótesis se comprueba mediante el log-rank test para la igualdad de las curvas de supervivencia mediante un análisis con dos colas con un nivel de significación de 0.05. El análisis es por intención de tratar, y cada grupo de tratamiento es definido por asignación aleatoria. El resultado primario de seguridad es la hemorragia moderada-severa, que se analiza de la misma forma.

Además, el estudio incluye la evaluación de otras variables secundarias: análisis por subgrupos evaluando la eficacia de cada tratamiento en función de la etiología del ictus, sexo, edad, ictus isquémico o AIT previo, grado de encefalopatía vascular al diagnóstico, dislipemia, diabetes mellitus y hábitos tóxicos y, por otro lado, cambios en la situación funcional de los pacientes en cada brazo del tratamiento a los cuatro meses desde el evento isquémico cerebrovascular, analizando si las modificaciones en la escala de Rankin modificada son estadísticamente significativas. Para analizar estas variables secundarias se utilizará la misma estrategia que la descrita para la variable principal, probándose con una prueba log-rank

mediante análisis con dos colas y significación de 0.05. Estos análisis secundarios no son el objetivo principal del estudio, sino que pretenden generar hipótesis exploratorias que, por un lado, apoyen los resultados del análisis primario y, por otro, incentiven la realización de nuevos estudios que amplíen nuestro conocimiento científico sobre el tema. Asimismo, se realizarán análisis intermedios formales del resultado primario por si fuese pertinente detener el ensayo por eficacia abrumadora o por futilidad, una vez se produzcan un 50% de los eventos previstos.

Limitaciones del estudio

El ensayo clínico desarrollado se atiene a numerosas limitaciones: por un lado, la muestra procede de una población relativamente homogénea en lo racial, con una mayoría abrumadora de personas de raza caucásica y origen español. Esto, sin duda, podría limitar la generalización de los resultados del estudio a otras partes del mundo. Por otro lado, siguen existiendo incógnitas respecto a la idoneidad del tratamiento preventivo con DAG en algunos subtipos etiológicos de ictus isquémico, como en los de etiología lacunar o microangiopática, incluidos en este estudio; es por ello por lo que una de nuestras variables secundarias analizará, específicamente, la eficacia del tratamiento en función de la causa manifiesta o probable.

Este estudio pretende, fundamentalmente, aportar evidencia sobre la indicación de la DAG en pacientes con evolución clínica superior a las 24 horas (e inferior a 72 horas) por la exclusión sistemática de estos pacientes en los estudios pivotaes (27) (37). Durante la práctica neurológica son innumerables los pacientes que ingresan en planta de hospitalización desde Urgencias sin DAG, a pesar de estar indicada; en no pocos casos, además, los pacientes acuden al hospital dos o tres días desde el inicio de la clínica, por ser esta poco invalidante y por creer que se resolvería espontáneamente. Este ensayo clínico pretende resolver una de las incógnitas que aparecen en la práctica clínica diaria de los médicos a la hora de indicar la DAG en este tipo de pacientes.

Conclusiones

- La bibliografía nos indica desde hace décadas que el tratamiento con antiagregantes para la prevención secundaria de nuevos eventos isquémicos es netamente superior al placebo. Los riesgos hemorrágicos son, por otra parte, claramente inferiores al potencial beneficio clínico.
- Durante las últimas décadas, la actividad investigadora ha concentrado uno de sus focos en la prevención secundaria de eventos isquémicos durante los primeros 3 – 6 meses tras sufrir un ictus isquémico menor o un AIT, dada la alta tasa de recurrencia que presentan los pacientes durante este periodo de tiempo inicial.
- Las primeras investigaciones acerca de la doble antiagregación en pacientes con ictus isquémico o AIT no mostraron un beneficio neto frente a la antiagregación simple en estos pacientes y además aumentaban el número de eventos hemorrágicos frente al grupo comparación, pero su metodología en cuanto a la duración del tratamiento y al tiempo transcurrido desde el inicio de la clínica era muy heterogénea y no se sostiene con la evidencia actual.
- En la última década, la realización de estudios pivotaes en pacientes bien definidos (ictus isquémico menor o AIT de alto riesgo) con menos de 12 – 24 horas de evolución desde el inicio de la clínica deficitaria y doble antiagregación durante 21 días mostraron un beneficio neto de la antiagregación dual para la prevención de nuevos eventos isquémicos (tanto nuevos ictus como otras patologías aterotrombóticas).
- En la práctica clínica múltiples pacientes ingresan a cargo de Neurología con más de 24 horas de evolución sin un tratamiento preventivo correcto, por lo que ideamos un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico y doble ciego para indagar sobre los efectos terapéuticos de esta indicación en pacientes con 24 – 72 horas de evolución desde la aparición de focalidad neurológica.
- Este ensayo clínico pretende resolver una de las incógnitas que aparecen en la práctica clínica diaria de los médicos a la hora de indicar la doble antiagregación en este tipo de pacientes.



Anexo

CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

INSTRUCCIONES PARA RELLENAR ESTE CUADERNILLO

- Cada página de este cuadernillo consta de 2 hojas de papel autocopiativo, por lo que es necesario intercalar una cartulina detrás de la segunda copia.
- Por favor, rellene con bolígrafo negro para facilitar la realización de fotocopias.
- Como nombre del voluntario, solamente deben figurar las tres iniciales: la primera del nombre y de los dos apellidos, aunque sean compuestos.
- Cada vez que se realice una corrección se debe poner la fecha y las iniciales del investigador que la realiza.
- Por favor, compruebe que las hojas de recogida de datos están completas y firmadas.
- La información contenida en este cuadernillo es confidencial.

CÓDIGO PROTOCOLO:

CÓDIGO PACIENTE:

DÍA 1 – VALORACIÓN INICIAL: ANAMNESIS Y ANTECEDENTES PERSONALES

Fecha de nacimiento: __ / __ / __

Sexo:

Fecha y hora de inicio de la clínica o última vez visto en situación basal:

Fecha y hora de la valoración por el investigador:

Fecha y hora del inicio del tratamiento:

Antecedentes personales:

- Alergias medicamentosas
- Factores de riesgo vascular
- Hábitos tóxicos
- Antecedentes neurológicos, cardiopulmonares y nefrológicos
 - ¿AIT o ictus previo?
 - ¿IAM o angina de pecho previa?
- Situación basal (*escala Rankin modificada*)
- Otros antecedentes médicos-quirúrgicos

Antecedentes familiares:

Tratamiento en el momento de la aleatorización:

Fármaco	Pauta	Vía	Fecha Inicio	Indicación

DÍA 1 – VALORACIÓN INICIAL: EXPLORACIÓN FÍSICA

PESO (Kg): TALLA (cm): TEMPERATURA (°C):

Tensión arterial:

Glucemia capilar:

Frecuencia cardíaca:

Frecuencia respiratoria:

	NORMAL	HALLAZGOS
Cabeza y cuello		
Auscultación cardíaca		
Auscultación pulmonar		
Abdomen		
Extremidades		
Piel y faneras		

Exploración neurológica (escala NIHSS):

- Nivel de consciencia:
- Orientación:
- Obediencia de comandos simples:
- Alteraciones campimétricas:
- Alteración de la mirada horizontal:
- Movimientos faciales:
- Lenguaje:
- Disartria:
- Función motora:
- Función sensitiva:
- Agnosias y/o extinción sensorial:
- Función cerebelosa:

PUNTUACIÓN TOTAL: 0 – 42

Otros datos semiológicos neurológicos no incluidos en NIHSS:

DÍA 1 – VALORACIÓN INICIAL: EXPLORACIÓN FÍSICA

Tabla 2. Escala NIHSS: valoración de la gravedad del ictus isquémico

1a—Level of consciousness	0 = Alert; keenly responsive 1 = Not alert, but arousable by minor stimulation 2 = Not alert; requires repeated stimulation 3 = Unresponsive or responds only with reflex
1b—Level of consciousness questions: What is your age? What is the month?	0 = Answers two questions correctly 1 = Answers one question correctly 2 = Answers neither questions correctly
1c—Level of consciousness commands: Open and close your eyes Grip and release your hand	0 = Performs both tasks correctly 1 = Performs one task correctly 2 = Performs neither task correctly
2—Best gaze	0 = Normal 1 = Partial gaze palsy 2 = Forced deviation
3—Visual	0 = No visual lost 1 = Partial hemianopia 2 = Complete hemianopia 3 = Bilateral hemianopia
4—Facial palsy	0 = Normal symmetric movements 1 = Minor paralysis 2 = Partial paralysis 3 = Complete paralysis of one or both sides
5—Motor arm Left arm Right arm	0 = No drift 1 = Drift 2 = Some effort against gravity 3 = No effort against gravity 4 = No movement
6—Motor leg Left leg Right leg	0 = No drift 1 = Drift 2 = Some effort against gravity 3 = No effort against gravity 4 = No movement
7—Limb ataxia	0 = Absent 1 = Present in one limb 2 = Present in two limbs
8—Sensory	0 = Normal; no sensory loss 1 = Mild-to-moderate sensory loss 2 = Severe-to-total sensory loss
9—Best language	0 = No aphasia; normal 1 = Mild-to-moderate aphasia 2 = Severe aphasia 3 = Mute; global aphasia
10—Dysarthria	0 = Normal 1 = Mild-to-moderate dysarthria 2 = Severe dysarthria
11—Extinction and inattention	0 = No abnormality 1 = Visual, tactile, auditory, spatial, or personal inattention 2 = Profound hemi-inattention or extinction
Score = 0–42	

DÍA 1 – VALORACIÓN INICIAL: PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

ANÁLISIS DE SANGRE – Hematimetría y coagulación

FECHA:

PARÁMETROS	RESULTADO
Hematíes (millones/ μ L)	
Hemoglobina (g/100 mL)	
Hematocrito (%)	
Volumen corpuscular medio (fL)	
Hemoglobina corpuscular media (pg)	
Plaquetas (miles/ μ L)	
Leucocitos (miles/ μ L)	
Neutrófilos (miles/ μ L)	
Linfocitos (miles/ μ L)	
Eosinófilos (miles/ μ L)	
Basófilos (miles/ μ L)	
Actividad de protrombina (%)	
INR	
Tiempo de tromboplastina parcial activada	

DÍA 1 – VALORACIÓN INICIAL: PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

ANÁLISIS DE SANGRE – Bioquímica

FECHA:

PARÁMETROS	RESULTADO
GOT (U/L)	
GPT (U/L)	
LDH (U/L)	
GAMMA-GT (U/L)	
Glucosa (mg/dL)	
Urea (mg/dL)	
Creatinina (mg/dL)	
Estimación tasa filtrado glomerular (ecuación CKD-EPI) (mL/min/1.73 m ²)	
Ácido úrico (mg/dL)	
Sodio (mEq/L)	
Potasio (mEq/L)	
Colesterol total (mg/dL)	
Colesterol LDL (mg/dL)	
Colesterol HDL (mg/dL)	
Triglicéridos (mg/dL)	
Proteínas totales (g/dL)	
Albúmina (g/dL)	
Bilirrubina total (mg/dL)	
Bilirrubina directa (mg/dL)	
Creatina quinasa (U/L)	
Troponina I ultrasensible (ng/mL)	
Proteína C reactiva (mg/dL)	

DÍA 1 – VALORACIÓN INICIAL: PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Electrocardiograma:

1. Normal []
2. FA / flutter de novo []
3. FA / flutter conocido []
4. Otras alteraciones []

Especificar los hallazgos electrocardiográficos relevantes:

Radiografía de tórax:

- Técnica (no valorable / mejorable / buena / óptima)
- Índice cardiomediastínico
- Valoración de hilios pulmonares
- Pinzamiento senos costofrénicos
- Masas o consolidaciones
- Marco óseo
- Otras alteraciones:



Tóxicos en orina (ictus en < 45 años y/o si procede a valoración de Neurología):

DÍA 1 – VALORACIÓN INICIAL: PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

PROTOCOLO DE NEUROIMAGEN

TC CRANEAL SIMPLE:

- ASPECTS (0 – 10):
- Grado de encefalopatía vascular crónica (Fazekas 0 -3):
- Infartos crónicos:
 - Sí [] cuantificar: 1 [] 2 [] 3 [] 4 o más []
 - NO []
- ¿Infarto establecido de evolución aguda / subaguda?
 - Sí []
 - NO []

ANGIO-TC ARTERIAS CEREBRALES Y/O SUPRAAÓRTICAS

- No realizado: []
- Oclusión de gran arteria intra o extracraneal:
 - Carótida común []
 - Carótida interna []
 - Arteria cerebral media segmento M1 []
 - Arteria cerebral media segmento M2 []
 - Arteria cerebral anterior segmento A1 []
 - Arteria cerebral posterior segmento P1 []
 - Arteria basilar []
- Otros hallazgos (especificar):

RM CRANEAL SIMPLE:

- Grado de encefalopatía vascular crónica (Fazekas 0 – 3)
- Infartos crónicos:
 - Sí [] cuantificar: 1 [] 2 [] 3 [] 4 o más []
 - NO []
- ¿Infarto establecido de evolución aguda / subaguda?
 - Sí []
 - NO []

DÍA 1 – VALORACIÓN INICIAL: CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Criterios de inclusión:

	SÍ	NO
Edad > 18 años		
Firma del consentimiento informado		
Focalidad neurológica de inicio brusco secundaria a isquemia cerebral con criterios de AIT de alto riesgo o ictus isquémico menor		
Aleatorización y administración del tratamiento entre 24 y 72 horas desde el último momento sin clínica deficitaria neurológica		
No contraindicaciones absolutas para el tratamiento con AAS o clopidogrel		
No indicación de recibir tratamiento de reperfusión		
TC y/o RM craneal descarta patologías que puedan simular un ictus isquémico agudo (hemorragias, tumores, abscesos, etcétera)		

Criterios de exclusión:

	SÍ	NO
Hemorragia digestiva o cirugía mayor en los tres meses previos al inicio del tratamiento		
Hemorragia mayor activa		
Cirugía o tratamiento intervencionista que pueda necesitar de la interrupción temporal del tratamiento durante los 4 meses posteriores a la aleatorización		
No se puede garantizar la realización de un seguimiento correcto en el paciente		
Situación basal según la escala mRS > 3		
Tratamiento anticoagulante durante los 10 días previos a la aleatorización o patología con indicación de anticoagulación (fibrilación o flutter auricular, enfermedad tromboembólica)		

venosa, prótesis valvular mecánica, síndrome antifosfolípido, hipercoagulabilidad) diagnosticada previamente o durante el estudio		
Sospecha de endocarditis infecciosa		
Clínica aislada de: pérdida de visión en uno o ambos ojos, alteración de la articulación del habla, alteración sensitiva aislada, sordera o vértigo de inicio bruscos sin ninguna otra clínica focal deficitaria y sin evidencia de lesión isquémica en pruebas de neuroimagen		
Tratamiento con fármacos trombolíticos intravenosos o intraarteriales durante los 30 días previos al inicio del tratamiento		
Indicación de trombectomía mecánica		
Historia de hemorragia intracraneal espontánea		
Esperanza de vida < 6 meses		
Embarazada		



DÍA 1 – VALORACIÓN INICIAL

- **FECHA DE ALEATORIZACIÓN:**
- **CÓDIGO TRATAMIENTO ASIGNADO:**
- **CÓDIGO PACIENTE:**



DÍA 60 – VALORACIÓN INTERMEDIA: EXPLORACIÓN FÍSICA

PESO (Kg): TALLA (cm): TEMPERATURA (°C):
 Tensión arterial:
 Glucemia capilar:
 Frecuencia cardiaca:
 Frecuencia respiratoria:

	NORMAL	HALLAZGOS
Cabeza y cuello		
Auscultación cardiaca		
Auscultación pulmonar		
Abdomen		
Extremidades		
Piel y faneras		

Exploración neurológica (escala NIHSS):

- Nivel de consciencia:
- Orientación:
- Obediencia de comandos simples:
- Alteraciones campimétricas:
- Alteración de la mirada horizontal:
- Movimientos faciales:
- Lenguaje:
- Disartria:
- Función motora:
- Función sensitiva:
- Agnosias y/o extinción sensorial:
- Función cerebelosa:

PUNTUACIÓN TOTAL: 0 – 42

Otros datos semiológicos neurológicos no incluidos en NIHSS:

DÍA 60 – VALORACIÓN INTERMEDIA: PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

PRUEBA	FECHA	RESULTADO
Ecocardiograma		
Holter 24 o 48 horas		
Implantación dispositivo Reveal®		
RM craneal [] y/o angio-TC o angio-RM cerebral []		
Ecografía doppler de troncos supraaórticos		
Otros estudios radiológicos		
Arteriografía TSA y/o arteriografía cerebral		
Otros estudios endoscópicos		
Marcadores autoinmunidad		
Estudio trombofilia		
Serologías		
Otros estudios (especificar)		

DÍA 60 – VALORACIÓN INTERMEDIA: RESULTADOS

RESULTADOS	SÍ	NO	Puntuación
Nuevos eventos vasculares isquémicos (ictus, AIT, IAM, muerte por causa cardiovascular)			
Focalidad neurológica secuelar a los 60 días (escala NIHSS)			
Eventos hemorrágicos moderados – severos			
Autonomía del paciente (escala Rankin modificada) a los 60 días			
Eventos hemorrágicos menores			

En caso de presentar nuevo evento vascular isquémico o hemorrágico, especificar en las hojas destinadas a ello al final del cuaderno



DÍA 120 – VALORACIÓN FINAL: EXPLORACIÓN FÍSICA

PESO (Kg): TALLA (cm): TEMPERATURA (°C):

Tensión arterial:

Glucemia capilar:

Frecuencia cardíaca:

Frecuencia respiratoria:

	NORMAL	HALLAZGOS
Cabeza y cuello		
Auscultación cardíaca		
Auscultación pulmonar		
Abdomen		
Extremidades		
Piel y faneras		

Exploración neurológica (escala NIHSS):

- Nivel de consciencia:
- Orientación:
- Obediencia de comandos simples:
- Alteraciones campimétricas:
- Alteración de la mirada horizontal:
- Movimientos faciales:
- Lenguaje:
- Disartria:
- Función motora:
- Función sensitiva:
- Agnosias y/o extinción sensorial:
- Función cerebelosa:

PUNTUACIÓN TOTAL: 0 – 42

Otros datos semiológicos neurológicos no incluidos en NIHSS:

DÍA 120 – VALORACIÓN FINAL: PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

TC craneal simple

- Grado de encefalopatía vascular crónica (Fazekas 0 -3):
- Infartos crónicos:
 - Sí [] cuantificar: 1 [] 2 [] 3 [] 4 o más []
 - NO []
- Nuevos eventos isquémicos y/o hemorrágicos:
 - Sí []
 - NO []



DÍA 120 – VALORACIÓN FINAL: RESULTADOS

RESULTADOS	SÍ	NO	Puntuación
Nuevos eventos vasculares isquémicos (ictus, AIT, IAM, muerte por causa cardiovascular)			
Focalidad neurológica secuelar a los 120 días (escala NIHSS)			
Eventos hemorrágicos moderados – severos			
Autonomía del paciente (escala Rankin modificada) a los 120 días			
Eventos hemorrágicos menores			
Etiología del ictus (émbolo arterio-arterial, émbolo cardiogénico, estenosis intracraneal, etcétera)			

En caso de presentar nuevo evento vascular isquémico o hemorrágico, especificar en las hojas destinadas a ello al final del cuaderno.

Bibliografía

1. Brea A, Laclaustra M, Martorell E, Pedragosa A. [Epidemiology of cerebrovascular disease in Spain]. Clin E Investig En Arterioscler Publicacion Of Soc Espanola Arterioscler. diciembre de 2013;25(5):211-7.
2. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, et al. Primary Prevention of Ischemic Stroke: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: Cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: *The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline*. Stroke. junio de 2006;37(6):1583-633.
3. Johnston SC, Easton JD. Are patients with acutely recovered cerebral ischemia more unstable? Stroke. octubre de 2003;34(10):2446-50.
4. Johnston SC. Short-term Prognosis After Emergency Department Diagnosis of TIA. JAMA. 13 de diciembre de 2000;284(22):2901.
5. Hill MD, Yiannakoulis N, Jeerakathil T, Tu JV, Svenson LW, Schopflocher DP. The high risk of stroke immediately after transient ischemic attack: A population-based study. Neurology. 8 de junio de 2004;62(11):2015-20.
6. 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. 7 de febrero de 2004;328(7435):326.
7. Lovett JK, Coull AJ, Rothwell PM. Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies. Neurology. 24 de febrero de 2004;62(4):569-73.
8. Chen Z, Sandercock P, Pan H, Counsell C, Collins R, Liu L, et al. 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. Stroke. junio de 2000;31(6):1240-9.
9. 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 Lond Engl. 31 de mayo de 1997;349(9065):1569-81.
10. Collaboration AT. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ. 12 de enero de 2002;324(7329):71-86.
11. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). The Lancet. noviembre de 1996;348(9038):1329-39.
12. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. The Lancet. mayo de 2006;367(9523):1665-73.
13. Diener HC, Sacco R, Yusuf S. Rationale, Design and Baseline Data of a Randomized, Double-Blind, Controlled Trial Comparing Two Antithrombotic Regimens (a Fixed-Dose Combination of Extended-Release Dipyridamole plus ASA with Clopidogrel) and Telmisartan versus Placebo in Patients with

- Strokes: The Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes Trial (PROFESS). *Cerebrovasc Dis.* 2007;23(5-6):368-80.
14. Mohr JP, Thompson JLP, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, et al. A Comparison of Warfarin and Aspirin for the Prevention of Recurrent Ischemic Stroke. *N Engl J Med.* 15 de noviembre de 2001;345(20):1444-51.
 15. De Schryver EL, Algra A, Kappelle LJ, van Gijn J, Koudstaal PJ. Vitamin K antagonists versus antiplatelet therapy after transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke of presumed arterial origin. Cochrane Stroke Group, editor. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 12 de septiembre de 2012 [citado 4 de junio de 2022]; Disponible en: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001342.pub3>
 16. Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR, et al. Comparison of Warfarin and Aspirin for Symptomatic Intracranial Arterial Stenosis. *N Engl J Med.* 31 de marzo de 2005;352(13):1305-16.
 17. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, 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. *The Lancet.* julio de 2004;364(9431):331-7.
 18. Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events. *N Engl J Med.* 20 de abril de 2006;354(16):1706-17.
 19. Rothwell PM, Warlow CP. Timing of TIAs preceding stroke. *Neurology.* 8 de marzo de 2005;64(5):817.
 20. Dennis MS, Bamford JM, Sandercock PA, Warlow CP. A comparison of risk factors and prognosis for transient ischemic attacks and minor ischemic strokes. The Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke.* noviembre de 1989;20(11):1494-9.
 21. Herbert JM, Dol F, Bernat A, Falotico R, Lalé A, Savi P. The Antiaggregating and Antithrombotic Activity of Clopidogrel Is Potentiated by Aspirin in Several Experimental Models in the Rabbit. *Thromb Haemost.* 1998;80(09):512-8.
 22. Kennedy J, Hill MD, Ryckborst KJ, Eliasziw M, Demchuk AM, Buchan AM. Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomised controlled pilot trial. *Lancet Neurol.* noviembre de 2007;6(11):961-9.
 23. King A, Markus HS. Doppler Embolic Signals in Cerebrovascular Disease and Prediction of Stroke Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke.* diciembre de 2009;40(12):3711-7.
 24. Markus HS, Droste DW, Kaps M, Larrue V, Lees KR, Siebler 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.* 3 de mayo de 2005;111(17):2233-40.
 25. Wong KSL, Chen C, Fu J, Chang HM, Suwanwela NC, Huang YN, 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.* mayo de 2010;9(5):489-97.

26. Geeganage CM, Diener HC, Algra A, Chen C, Topol EJ, Dengler R, et al. Dual or Mono Antiplatelet Therapy for Patients With Acute Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Stroke*. abril de 2012;43(4):1058-66.
27. Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, et al. Clopidogrel with Aspirin in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med*. 4 de julio de 2013;369(1):11-9.
28. Josephson SA, Sidney S, Pham TN, Bernstein AL, Johnston SC. Higher ABCD² Score Predicts Patients Most Likely to Have True Transient Ischemic Attack. *Stroke*. noviembre de 2008;39(11):3096-8.
29. Wardlaw JM, Brazzelli M, Chappell FM, Miranda H, Shuler K, Sandercock PAG, et al. ABCD2 score and secondary stroke prevention: Meta-analysis and effect per 1,000 patients triaged. *Neurology*. 28 de julio de 2015;85(4):373-80.
30. Wang Y, Pan Y, Zhao X, Li H, Wang D, Johnston SC, et al. Clopidogrel With Aspirin in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack (CHANCE) Trial: One-Year Outcomes. *Circulation*. 7 de julio de 2015;132(1):40-6.
31. Jing J, Meng X, Zhao X, Liu L, Wang A, Pan Y, et al. Dual Antiplatelet Therapy in Transient Ischemic Attack and Minor Stroke With Different Infarction Patterns: Subgroup Analysis of the CHANCE Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 1 de junio de 2018;75(6):711.
32. Kang DW, Chalela JA, Ezzeddine MA, Warach S. Association of Ischemic Lesion Patterns on Early Diffusion-Weighted Imaging With TOAST Stroke Subtypes. *Arch Neurol*. 1 de diciembre de 2003;60(12):1730.
33. Miller Fisher C. Lacunar Infarcts – A Review. *Cerebrovasc Dis*. 1991;1(6):311-20.
34. The SPS3 Investigators. Effects of Clopidogrel Added to Aspirin in Patients with Recent Lacunar Stroke. *N Engl J Med*. 30 de agosto de 2012;367(9):817-25.
35. Yaghi S, Rostanski SK, Boehme AK, Martin-Schild S, Samai A, Silver B, et al. Imaging Parameters and Recurrent Cerebrovascular Events in Patients With Minor Stroke or Transient Ischemic Attack. *JAMA Neurol*. 1 de mayo de 2016;73(5):572.
36. Wong LKS. Global Burden of Intracranial Atherosclerosis. *Int J Stroke*. agosto de 2006;1(3):158-9.
37. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, Barsan W, Battenhouse H, Conwit R, et al. Platelet-oriented inhibition in new TIA and minor ischemic stroke (POINT) trial: rationale and design. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc*. agosto de 2013;8(6):479-83.
38. Pan Y, Elm JJ, Li H, Easton JD, Wang Y, Farrant M, 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 Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke (POINT) Trials. *JAMA Neurol*. 1 de diciembre de 2019;76(12):1466.
39. Naqvi IA, Kamal AK, Rehman H. Multiple versus fewer antiplatelet agents for preventing early recurrence after ischaemic stroke or transient ischaemic attack. Cochrane Stroke Group, editor. *Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 19 de agosto de 2020 [citado 5 de junio de 2022];2020(9). Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009716.pub2>
40. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke [Internet]*. julio

- de 2021 [citado 6 de junio de 2022];52(7). Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STR.0000000000000375>
41. Naqvi IA, Kamal AK, Rehman H. Multiple versus fewer antiplatelet agents for preventing early recurrence after ischaemic stroke or transient ischaemic attack. Cochrane Stroke Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 19 de agosto de 2020 [citado 5 de junio de 2022];2020(9). Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009716.pub2>
 42. An International Randomized Trial Comparing Four Thrombolytic Strategies for Acute Myocardial Infarction. N Engl J Med. 2 de septiembre de 1993;329(10):673-82.

