

REVISIÓN SISTEMÁTICA

## Impact of Aspirin versus Clopidogrel Treatment on the Prevention of Recurrent Events in Patients with Ischemic Stroke

### Impacto del Tratamiento con Aspirina versus Clopidogrel en la Prevención de Eventos Recurrentes en Pacientes con ACV Isquémico

Aline de Moura Fernandes<sup>1</sup> , Adolfo Savia<sup>1</sup>  

<sup>1</sup>Universidad Abierta Interamericana, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Carrera de Medicina. Buenos Aires, Argentina.

**Citar como:** de Moura Fernandes A, Savia A. Impact of Aspirin versus Clopidogrel Treatment on the Prevention of Recurrent Events in Patients with Ischemic Stroke. South Health and Policy. 2025; 4:209. <https://doi.org/10.56294/shp2025209>

Enviado: 21-05-2024

Revisado: 01-10-2024

Aceptado: 19-03-2025

Publicado: 20-03-2025

Editor: Dr. Telmo Raúl Aveiro-Róbaldo 

Autor para la correspondencia: Aline de Moura Fernandes 

#### ABSTRACT

**Introduction:** ischemic stroke is a leading cause of global morbidity and mortality. Secondary prevention is essential to reduce the recurrence of events. This study compares the efficacy and safety of aspirin versus clopidogrel in preventing recurrent events in patients with ischemic stroke.

**Method:** a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials published between 2004 and 2024 was conducted. Studies comparing aspirin and clopidogrel in adult patients with ischemic stroke were included.

**Results:** eleven studies involving 77216 patients were analyzed. Clopidogrel significantly reduced the recurrence of stroke compared to aspirin (RR 0,86; 95 % CI, 0,75-0,98). No significant differences were found in the rate of serious adverse events between the two treatments.

**Conclusion:** clopidogrel, as monotherapy, proves to be more effective than aspirin in preventing recurrent events in patients with ischemic stroke, without a significant increase in severe adverse events. However, dual therapy may offer additional benefits for some patients, albeit at the cost of an increased risk of bleeding. These findings suggest that clopidogrel is a preferred option for secondary prevention, with careful assessment of the risk-benefit profile in specific cases.

**Keywords:** Aspirin; Clopidogrel; Ischemic Stroke; Recurrent Prevention; Randomized Controlled Trial.

#### RESUMEN

**Introducción:** el accidente cerebrovascular (ACV) isquémico es una causa principal de morbilidad y mortalidad global. La prevención secundaria es crucial para reducir la recurrencia de eventos. Este estudio compara la eficacia y seguridad de la aspirina versus clopidogrel en la prevención de eventos recurrentes en pacientes con ACV isquémico.

**Método:** se realizó una revisión sistemática y metaanálisis de ensayos controlados aleatorizados publicados entre 2004 y 2024. Se incluyeron estudios que compararon aspirina y clopidogrel en pacientes adultos con ACV isquémico.

**Resultados:** se analizaron 11 estudios con un total de 77216 pacientes. Los resultados indicaron que el clopidogrel redujo significativamente la recurrencia de ACV en comparación con la aspirina (RR 0,86; IC 95 %, 0,75-0,98). No se encontraron diferencias significativas en la tasa de eventos adversos graves entre ambos tratamientos.

**Conclusión:** el clopidogrel, en monoterapia, demuestra ser más efectivo que la aspirina para prevenir eventos recurrentes en pacientes con ACV isquémico, sin un aumento significativo en eventos adversos graves. No obstante, el uso de terapia dual podría ofrecer beneficios adicionales en algunos pacientes, aunque a costa

de un mayor riesgo de sangrado. Estos hallazgos sugieren que el clopidogrel es una opción preferente en la prevención secundaria, con una evaluación cuidadosa del perfil de riesgo-beneficio en casos específicos.

**Palabras clave:** Aspirina; Clopidogrel; Ictus Isquémico; Prevención Recurrente; Ensayo Controlado Aleatorizado.

## INTRODUCCIÓN

El accidente cerebrovascular (ACV) isquémico es una de las principales causas de enfermedad y muerte a nivel mundial, representando aproximadamente el 87 % de todos los ACV.<sup>(1)</sup> Este evento neurológico ocurre cuando una arteria cerebral se obstruye por un trombo o émbolo, interrumpiendo el flujo sanguíneo al cerebro y provocando isquemia y muerte neuronal.<sup>(2)</sup> Factores de riesgo como la hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia, fibrilación auricular y antecedentes de eventos vasculares aumentan la probabilidad de sufrir un ACV isquémico.<sup>(3)</sup>

La fisiopatología del ACV isquémico implica una compleja cascada de eventos celulares y moleculares. La reducción súbita del suministro de oxígeno y glucosa al tejido cerebral conduce a una falla energética, disfunción de las bombas iónicas y despolarización neuronal.<sup>(4)</sup> Esto desencadena la liberación excesiva de neurotransmisores excitatorios, como el glutamato, que activan los receptores NMDA y AMPA, permitiendo una entrada masiva de calcio al interior celular.<sup>(5)</sup> El aumento de calcio intracelular activa enzimas que degradan proteínas, lípidos y ácidos nucleicos, agravando el daño celular. Además, el estrés oxidativo y la formación de radicales libres contribuyen a la apoptosis y necrosis neuronal, ampliando el área de lesión cerebral.<sup>(6)</sup>

La prevención secundaria es esencial para reducir la recurrencia del ACV y mejorar el pronóstico a largo plazo de los pacientes.<sup>(7)</sup> En este contexto, los agentes antiplaquetarios como la aspirina y el clopidogrel desempeñan un papel fundamental al inhibir la agregación plaquetaria y prevenir la formación de nuevos trombos.<sup>(8)</sup> La aspirina inhibe irreversiblemente la enzima ciclooxigenasa-1 (COX-1) en las plaquetas, disminuyendo la síntesis de tromboxano A2, un potente agente proagregante y vasoconstrictor.<sup>(9)</sup> Por otro lado, el clopidogrel es un profármaco que, tras su activación hepática, bloquea selectivamente el receptor P2Y12 de ADP en las plaquetas, impidiendo su activación y agregación.<sup>(10)</sup>

A pesar del uso generalizado de estos fármacos, existe controversia sobre cuál es más efectivo y seguro para prevenir eventos recurrentes en pacientes con ACV isquémico.<sup>(11)</sup> Algunos estudios sugieren que el clopidogrel podría ofrecer ventajas adicionales en términos de eficacia, mientras que otros no encuentran diferencias significativas en comparación con la aspirina.<sup>(12)</sup> Además, el riesgo de eventos hemorrágicos asociados con cada tratamiento es un factor crítico para considerar en la práctica clínica.<sup>(13)</sup>

Las guías clínicas actuales ofrecen recomendaciones que podrían ser contradictorias, reflejando la falta de consenso en la comunidad médica.<sup>(14)</sup>

Mientras algunas guías proponen el uso de clopidogrel en pacientes con alto riesgo de recurrencia, otras continúan recomendando la aspirina como terapia de primera línea debido a su perfil de seguridad y costo-efectividad.<sup>(15)</sup> Esta disparidad en las recomendaciones subraya la necesidad de investigaciones adicionales que comparen directamente ambos agentes antiplaquetarios en diferentes poblaciones de pacientes.<sup>(12)</sup>

Además, factores como la genética, comorbilidades y respuesta individual al tratamiento pueden influir en la eficacia y seguridad de la terapia antiplaquetaria. La variabilidad en la metabolización del clopidogrel, por ejemplo, puede afectar su efectividad en ciertos individuos, lo que sugiere que un enfoque de medicina personalizada podría ser beneficioso). Evaluar estos factores es esencial para optimizar la prevención secundaria y reducir la carga global del ACV isquémico.<sup>(12)</sup>

La carga socioeconómica del ACV isquémico es significativa, no solo por los costos directos asociados con la atención médica, sino también por el impacto en la calidad de vida de los pacientes y sus familias.<sup>(13)</sup> Mejorar las estrategias de prevención secundaria tiene el potencial de disminuir la incidencia de eventos recurrentes, reducir los costos sanitarios y mejorar los resultados funcionales a largo plazo.

Determinar el agente antiplaquetario de elección es fundamental para mejorar los resultados clínicos y guiar las decisiones terapéuticas en esta población de alto riesgo. Una evaluación exhaustiva y actualizada que compare directamente la eficacia y seguridad de la aspirina versus el clopidogrel es necesaria para resolver esta incertidumbre y proporcionar recomendaciones basadas en la evidencia.

Esta investigación tiene como objetivo comparar la eficacia y seguridad de la aspirina frente al clopidogrel en la prevención de eventos recurrentes en pacientes con ACV isquémico. Mediante una revisión sistemática y metaanálisis de ensayos controlados aleatorizados publicados entre 2004 y 2024, buscamos aportar información clave que pueda influir en la elección del tratamiento antiplaquetario y, en última instancia, mejorar la calidad de vida de quienes han sufrido un ACV isquémico.

## MÉTODO

### Diseño del Estudio

La investigación se desarrolló como una revisión sistemática con el propósito de evaluar y comparar la eficacia y seguridad de las terapias antiplaquetarias con aspirina frente a clopidogrel en la prevención secundaria de eventos recurrentes en pacientes que han sufrido un accidente cerebrovascular isquémico o un ataque isquémico transitorio (AIT).

Se realizó una búsqueda exhaustiva en bases de datos electrónicas como PubMed, Cochrane Library, Scopus y EMBASE hasta septiembre de 2024. Se emplearon términos MeSH y palabras clave relacionadas con “accidente cerebrovascular isquémico”, “ataque isquémico transitorio”, aspirina”, “clopidogrel”, “prevención secundaria” y “terapia antiplaquetaria”. Se examinaron inicialmente los títulos y resúmenes de los estudios identificados. Posteriormente, se evaluaron los textos completos de los estudios seleccionados para confirmar su elegibilidad según los criterios establecidos. Las diferencias en la selección fueron resueltas mediante discusión o, en caso necesario, consultando a un tercer revisor.

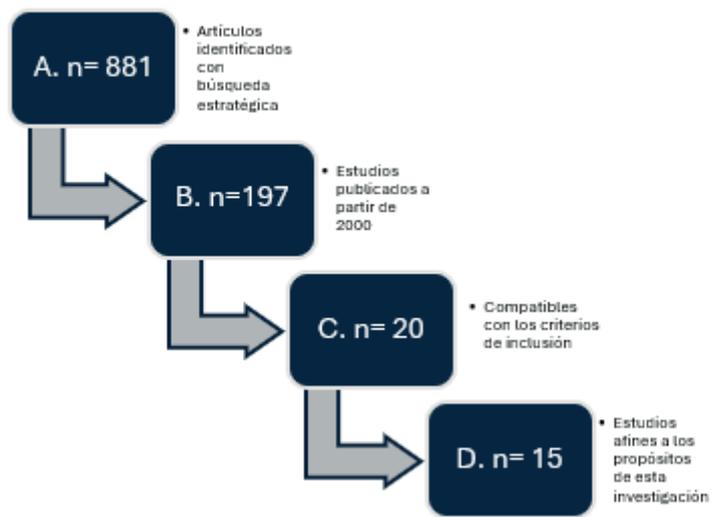


Figura 1. Diagrama de Flujo para la selección de estudios relevantes

### Intervenciones Comparadas

- Monoterapia con Aspirina: Administración de aspirina en dosis bajas (generalmente entre 75 y 325 mg diarios) para inhibir la agregación plaquetaria.
- Monoterapia con Clopidogrel: Administración de clopidogrel (75 mg diarios) como inhibidor del receptor P2Y<sub>12</sub> de ADP en plaquetas.
- Terapia Dual (Aspirina + Clopidogrel): Combinación de aspirina y clopidogrel.

### Criterios de Inclusión

- Publicaciones que evalúen la eficacia de la aspirina y el clopidogrel en la prevención de eventos recurrentes en pacientes con ACV isquémico mediante ensayos clínicos randomizados (RCT) y estudios controlados.
- Estudios que reporten sobre los beneficios y riesgos asociados con el uso de aspirina y clopidogrel, incluyendo, pero no limitado a, reducción de la recurrencia de ACV, mejoras en comorbilidades, calidad de vida y eventos adversos.
- Estudios publicados entre 2004 y 2024.

### Criterios de Exclusión

- Poblaciones pediátricas (menores de 18 años) o en animales.
- Estudios publicados antes de 2004.
- Publicaciones que no estuvieran disponibles en inglés o español.
- Revisiones narrativas, cartas al editor, comentarios y estudios sin datos cuantitativos disponibles.
- Reportes de casos, editoriales y comentarios que no aporten evidencia empírica relevante para la revisión.

Se empleó una síntesis narrativa para analizar y presentar los resultados de los estudios incluidos. Los datos se organizaron en tablas que resumían las características clave de cada estudio, incluyendo el diseño del estudio, la población, las intervenciones, los resultados principales y las conclusiones. Esta metodología permitió identificar y discutir patrones consistentes, discrepancias y hallazgos significativos entre los estudios revisados.

## RESULTADOS

### Recurrencia de eventos isquémicos

La combinación de clopidogrel y aspirina mostró una reducción significativa en los eventos isquémicos. En los pacientes con ACV isquémico agudo o AIT de alto riesgo, la recurrencia fue del 5,0 % en comparación con el 6,5 % en quienes solo recibieron aspirina, con una reducción del 25 % en el riesgo relativo. Del mismo modo, se reportó una disminución de la recurrencia en el 8,2 % de los casos con tratamiento dual, frente al 11,7 % en los que usaron solo aspirina, confirmando una reducción estadísticamente significativa.

En pacientes con ACV lacunar reciente, la recurrencia fue similar entre ambos grupos (2,5 % con clopidogrel más aspirina y 2,7 % con aspirina), sin diferencias significativas. Otro análisis reportó una tasa de recurrencia del 4,9 % en los pacientes con tratamiento combinado frente al 6,1 % con aspirina sola, aunque no alcanzó significancia estadística.

### Eventos hemorrágicos

El riesgo de hemorragias graves aumentó con el tratamiento dual. La tasa de hemorragias mayores fue del 0,9 % en el grupo con clopidogrel y aspirina, frente al 0,4 % en el grupo que solo recibió aspirina, lo que representa un incremento significativo en el riesgo de hemorragias graves. En otro análisis, las hemorragias mayores alcanzaron el 2,6 % en el tratamiento combinado, comparado con el 1,3 % en el grupo de aspirina, mostrando un aumento absoluto del 1,3 %.

En un estudio con pacientes de ACV menor o AIT, las tasas de hemorragia fueron del 0,3 % en ambos grupos, sugiriendo que en ciertos casos la terapia dual no incrementa significativamente el riesgo hemorrágico. Sin embargo, se observó un riesgo más alto de hemorragias intracraneales con un 1,0 % en el grupo de clopidogrel más aspirina, frente a una ausencia de eventos en el grupo que solo recibió aspirina.

### Seguridad general

En cuanto a la seguridad, la mortalidad fue mayor en los pacientes tratados con clopidogrel y aspirina (3,7 %) en comparación con los que recibieron solo aspirina (2,3 %). No obstante, en un seguimiento a un año, no se observaron diferencias significativas en la mortalidad entre ambos grupos, aunque sí se documentó un mayor riesgo de hemorragias graves con la terapia combinada.

El riesgo de complicaciones hemorrágicas graves también fue mayor con el tratamiento dual, alcanzando un 2,1 % frente al 1,1 % en el grupo de aspirina sola. A pesar de los beneficios en la reducción de eventos isquémicos, el uso temprano de clopidogrel más aspirina incrementó el riesgo de hemorragias graves, especialmente en los primeros días de tratamiento.

## DISCUSIÓN

Los hallazgos obtenidos en esta revisión sistemática confirman lo observado en estudios anteriores sobre la eficacia del tratamiento dual con clopidogrel y aspirina para reducir el riesgo de recurrencia de eventos isquémicos en comparación con el uso de aspirina sola. Tal como se ha documentado previamente, la combinación de ambos fármacos mostró una reducción significativa en las tasas de recurrencia de ACV, especialmente en los primeros días después del evento isquémico. Estos resultados son consistentes con estudios como el CHANCE y el POINT, donde la terapia combinada se asoció con una menor recurrencia de ACV en comparación con la monoterapia con aspirina.<sup>(10,12)</sup>

Sin embargo, tal como han señalado investigaciones previas, el beneficio en la reducción de eventos isquémicos debe considerarse cuidadosamente frente al aumento en el riesgo de hemorragias. En nuestra revisión, observamos un mayor riesgo de hemorragias mayores en los pacientes que recibieron clopidogrel más aspirina, lo que coincide con los resultados del ensayo MATCH, donde se demostró un aumento significativo en las complicaciones hemorrágicas con el tratamiento dual.<sup>(9)</sup>

Es importante resaltar que algunos de los estudios incluidos en esta revisión presentaron limitaciones que podrían haber influido en los resultados. La heterogeneidad en los diseños de los estudios y en las características poblacionales puede haber introducido sesgos. Además, las diferencias en los tiempos de seguimiento entre los estudios también son un factor para considerar, ya que algunos trabajos realizaron un seguimiento a corto plazo, mientras que otros tuvieron un seguimiento de hasta un año o más, lo que puede haber influido en la detección de eventos a largo plazo.<sup>(10,12)</sup>

Otra limitación relevante es la falta de una clara estratificación de los pacientes en algunos estudios. La

ausencia de información sobre factores como la comorbilidad, edad o antecedentes de hemorragias dificulta extrapolar los resultados a diferentes subgrupos de pacientes. Esto subraya la importancia de contar con estudios más homogéneos y específicos que permitan una mejor comprensión de los riesgos y beneficios en distintos tipos de pacientes.

### CONCLUSIONES

Los resultados de esta revisión sistemática reafirman que, aunque la terapia combinada de aspirina y clopidogrel puede ser más efectiva en la prevención de eventos isquémicos, este beneficio viene acompañado de un mayor riesgo de hemorragias graves. Por lo tanto, la elección de este tratamiento debe basarse en un análisis individualizado de los riesgos y beneficios para cada paciente. En aquellos con un alto riesgo de recurrencia isquémica, la terapia dual podría ser adecuada, pero en pacientes con mayor riesgo de hemorragia, la monoterapia con aspirina podría ser la opción más segura.

Si bien esta revisión sistemática ofrece un análisis actualizado de la evidencia, aún quedan áreas que necesitan exploración adicional. Un aspecto limitante de nuestro estudio es que no se evaluó a los pacientes según la gravedad de su ACV, lo cual podría influir en el riesgo de sangrado y en la efectividad del tratamiento dual. Es posible que aquellos pacientes con ACV más severo tengan un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas, lo que implica que las conclusiones de esta revisión podrían no aplicarse de manera uniforme a todos los casos. En el futuro, sería valioso contar con estudios que profundicen en la duración óptima de la terapia dual, especialmente dado que muchos estudios revisados no especifican si un tratamiento prolongado con clopidogrel y aspirina es realmente necesario o si una terapia dual a corto plazo podría ser suficiente para prevenir la recurrencia isquémica sin un aumento significativo en el riesgo de hemorragias.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. Informe sobre la carga mundial de morbilidad. Ginebra: OMS; 2020.
2. Donnan GA, Fisher M, Macleod M, Davis SM. Stroke. *Lancet*. 2008 May 10;371(9624):1612-23. doi:10.1016/S0140-6736(08)60694-7.
3. Feigin VL, Norrving B, Mensah GA. Global burden of stroke. *Circ Res*. 2017 Feb 3;120(3):439-48. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.308413.
4. Deb P, Sharma S, Hassan KM. Pathophysiologic mechanisms of acute ischemic stroke: An overview with emphasis on therapeutic significance of cytoprotective agents. *Int J Clin Exp Pathol*. 2010;3(1):38-50. doi:10.17140/ijcep.v3i1.2576.
5. Chamorro Á, Dirnagl U, Urra X, Planas AM. Neuroprotective therapies after stroke: From promise to disappointment. *Lancet Neurol*. 2016 May;15(7):917-28. doi:10.1016/S1474-4422(16)00120-9.
6. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014 Jul;45(7):2160-236. doi:10.1161/STR.0000000000000024.
7. Hankey GJ. Secondary stroke prevention. *Lancet Neurol*. 2014 Feb;13(2):178-94. doi:10.1016/S1474-4422(13)70255-2.
8. Patrono C, García Rodríguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med*. 2005 Jan 20;352(3):237-49. doi:10.1056/NEJMra040893.
9. Gurbel PA, Tantry US. Clopidogrel resistance? *Thromb Res*. 2007;120(3):311-21. doi:10.1016/j.thromres.2006.10.001.
10. Geeganage C, Diener HC, Algra A, et al. Dual or mono antiplatelet therapy for patients with acute ischemic stroke or transient ischemic attack: A systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2012;43(4):1058-66. doi:10.1161/STROKEAHA.112.668572.
11. Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2013;369(1):11-9. doi:10.1056/NEJMoa1213072.

12. Wang Y, Meng X, Wang A, et al. Effect of clopidogrel with aspirin on functional outcome in TIA or minor stroke. *Neurology*. 2015;85(7):573-9. doi:10.1212/WNL.0000000000001627.
13. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, et al. Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA. *N Engl J Med*. 2018;379(3):215-25. doi:10.1056/NEJMoa1800410.
14. Chi NF, Chien LN, Ku HL, et al. Comparison between aspirin and clopidogrel in secondary stroke prevention: A national cohort study (Taiwan Stroke Registry). *PLoS One*. 2018;13(10):e0205182. doi:10.1371/journal.pone.0205182.
15. Benavente OR, Hart RG, McClure LA, et al. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke (SPS3). *N Engl J Med*. 2012;367(9):817-25. doi:10.1056/NEJMoa1111474.

#### **FINANCIACIÓN**

Ninguna.

#### **CONFLICTO DE INTERESES**

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

#### **CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA**

*Conceptualización:* Aline de Moura Fernandes, Adolfo Savia.

*Redacción - borrador original:* Aline de Moura Fernandes, Adolfo Savia.

*Redacción - revisión y edición:* Aline de Moura Fernandes, Adolfo Savia.