

Uso actual de la aspirina como agente antitrombótico: ¿droga vigente u obsoleta?

Present Use of Aspirin as an Antithrombotic Agent: Current or Outdated Drug?

ALAN R. SIGAL^{1,✉}, FERNANDO BELCASTRO^{1,✉}, JUAN FURMENTO^{1,✉}, DAIANA DOSSI^{1,2,✉}, GUSTAVO CERESO^{1,✉}, MARCELO TRIVI^{1, MTSAC,✉}, JUAN PABLO COSTABEL^{1, MTSAC,✉}

RESUMEN

El ácido acetilsalicílico, o aspirina, es una de las herramientas farmacológicas más usadas en el cuidado de los pacientes cardiovascular. Durante años se utilizó ampliamente en prevención primaria y secundaria para disminuir el riesgo cardiovascular. En los últimos tiempos su uso ha sido cuestionado, con nuevos ensayos en diferentes escenarios dentro de la patología cardíaca, como la enfermedad vascular periférica, el accidente cerebrovascular, la prevención primaria en el contexto del tratamiento médico moderno, o en el paciente con un síndrome coronario agudo y necesidad concomitante de anticoagulación. A su vez, nuevos estudios cuestionan la necesidad de mantener la aspirina durante 12 meses junto a una tienopiridina luego de un síndrome coronario agudo, y proponen esquemas abreviados.

En esta revisión, evaluamos la evidencia detrás de las indicaciones actuales del uso de aspirina en diferentes escenarios clínicos, y formulamos recomendaciones en cada uno de los casos.

Palabras clave: Aspirina - Prevención - Evidencia

ABSTRACT

Acetylsalicylic acid, or aspirin, is one of pharmacological tools most widely used in the care of cardiovascular patients. For years, it has been widely used in primary and secondary prevention to reduce cardiovascular risk.

Aspirin utilization has been questioned in recent times, with new trials in different scenarios of cardiovascular disease, such as peripheral vascular disease, stroke, primary prevention in the context of modern medical treatment, or in patients with acute coronary syndrome and concomitant need for anticoagulation. In turn, new studies question the need to maintain aspirin for 12 months together with a thienopyridine after an acute coronary syndrome, suggesting shorter regimens.

In this review, we evaluate the evidence behind the current indications for aspirin use in different clinical scenarios and provide recommendations on a case-by-case basis.

Key words: Aspirin - Prevention - Evidence

INTRODUCCIÓN

El uso del ácido acetilsalicílico o aspirina, tiene su inicio hace poco menos de 200 años, inicialmente como anti-pirético. Sin embargo, sus propiedades antitrombóticas fueron descubiertas recién alrededor de 1960. (1) El mecanismo principal de acción de la aspirina, que le brinda su efecto antiagregante, involucra el bloqueo de la producción de agentes que facilitan la agregación plaquetaria, principalmente el Tromboxano A2 (TxA2). La aspirina bloquea las ciclooxigenasas 1 y 2 (COX-1 y COX-2), con mucha más intensidad en el caso de la primera, y por lo tanto no permite la síntesis de prostaciclina y TxA2 a partir del ácido araquidónico (2). De esta forma, disminuye ampliamente la agregación plaquetaria y la vasoconstricción mediada por el TxA2.

Durante los últimos 20 años, hemos sido testigos de una serie de cambios en la tendencia respecto del uso de

aspirina en el campo de la cardiología. La molécula pasó de ser la “protectora” contra la incidencia del infarto agudo de miocardio, IAM, (3) a indicarse solamente en algunos casos seleccionados. Por otra parte, en el contexto de la doble antiagregación plaquetaria en los síndromes coronarios agudos, pasó de una indicación cuestionable durante doce meses, a considerarse una suspensión a los tres meses, continuando con un esquema de monoterapia con inhibidores P2Y12. En el escenario de terapias combinadas con anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular, la aspirina pasó de ser parte de un esquema estándar de triple terapia, a ser el primer fármaco por retirar de la combinación con el paso a esquemas duales por exceso de sangrado sin aparentes beneficios. (Figura 1)

El objetivo de esta revisión es presentar la lógica que subyace a estas tendencias, discutiendo el diseño y los resultados de los ensayos implicados en estas decisiones.

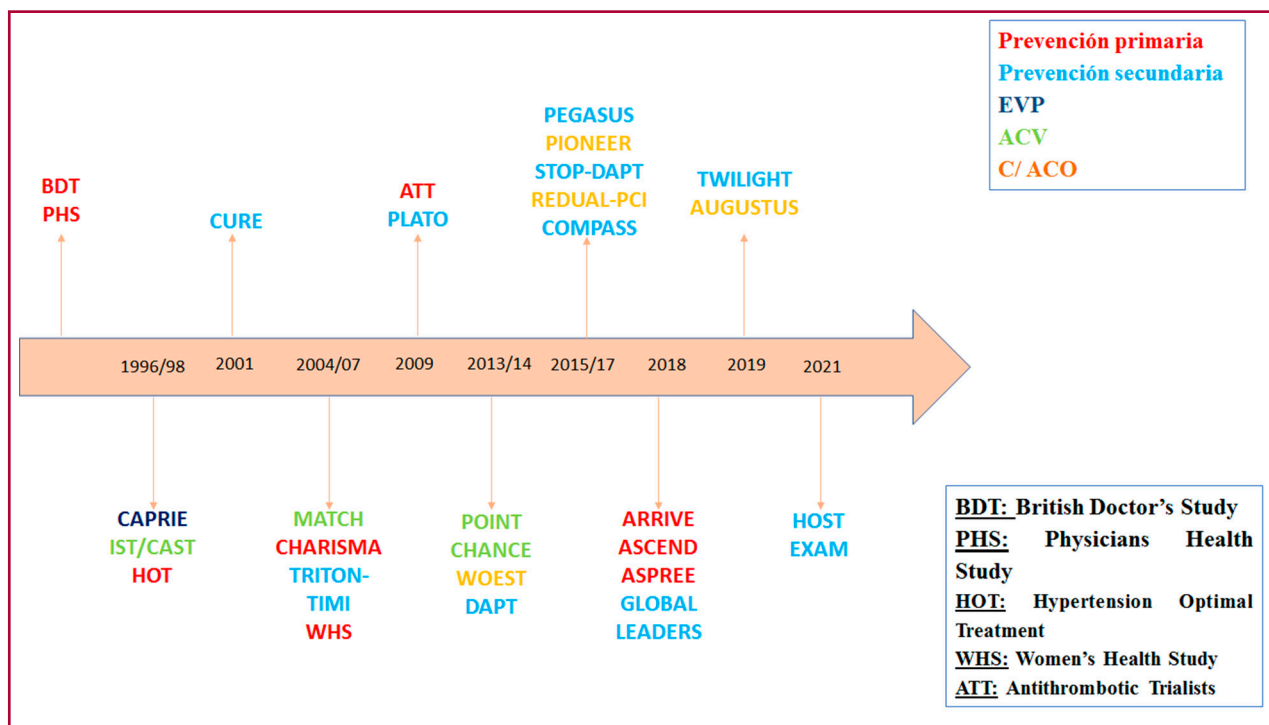
REV ARGENT CARDIOL 2022;90:294-303. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v90.i4.20533>

Recibido: 04/03/22 - Aceptado: 01/06/22

Dirección para separatas: Juan Pablo Costabel - Blanco Encalada 1543 - E-mail: jpcostabel@icba.com.ar

¹ Instituto Cardiovascular de Buenos Aires (ICBA)

² Centro Integral de Neurología Vascular, FLENI



EVP: enfermedad vascular periférica, ACV: accidente cerebrovascular, ACO: anticoagulación oral

Fig. 1. Línea de Tiempo de los principales ensayos clínicos de aspirina. BDT: British Doctor’s Study. PHS: Physicians Health Study. HOT: Hypertension Optimal Treatment. WHS: Women’s Health Study. ATT: Antithrombotic Trialists

Prevención primaria

La principal evidencia sobre el beneficio de la aspirina en pacientes en prevención primaria surgía de un metaanálisis publicado en 2009 (4), que incluyó 6 ensayos aleatorizados y 95 000 pacientes de bajo riesgo cardiovascular. En él se observó una reducción relativa del riesgo de eventos cardiovasculares mayores de un 12%, aunque la reducción absoluta de riesgo fue de solo el 0,06%, impulsada principalmente por una disminución del IAM no fatal. La tasa de eventos en ambos grupos fue muy baja (0,51% grupo aspirina, 0,57% grupo placebo), y el número necesario a tratar para prevenir un evento fue de 1666 pacientes. En contrapartida, el uso de aspirina aumentó significativamente el riesgo hemorrágico de estos pacientes, en un 54% de forma relativa, pero nuevamente la cantidad de eventos fue muy baja: 0,10% de eventos hemorrágicos en la rama aspirina contra 0,07% en la rama placebo. Los estudios que formaron parte de este metaanálisis se publicaron entre 1988 y 2005, por lo que era necesario realizar estudios aleatorizados actualizados, e idealmente en diferentes tipos de población para intentar identificar algún grupo de especial interés; así, 3 estudios publicados en 2018 retomaron el tema.

El estudio ARRIVE (5) aleatorizó a pacientes mayores de 55 años si eran hombres, o 60 si eran mujeres, con moderado riesgo cardiovascular. Este riesgo se basó en la presencia de ciertos factores, a saber:

- Colesterol total > 200 mg/dL o colesterol LDL > 130 mg/dL en hombres, o > 240 mg/dL / 160 mg/dL en mujeres.
- Tabaquismo en los últimos 12 meses
- Colesterol HDL < 40 mg/dL
- Hipertensión arterial (HTA), con tensión arterial sistólica (TAS) > 140 mm Hg o bajo tratamiento.
- Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular

El punto final compuesto primario se compuso de IAM, accidente cerebrovascular (ACV), muerte cardiovascular, angina inestable o accidente isquémico transitorio (AIT). Se enrolaron más de 12 000 pacientes, con un seguimiento promedio de 5 años. No hubo diferencias en la ocurrencia del punto final primario (4,29% vs 4,48%; HR 0,96; IC95% 0,81-1,13; p = 0,6), ni tampoco en la incidencia de cada evento por separado. Un 29% de la población no completó el seguimiento en ambas ramas, pero el resultado del estudio en el análisis por protocolo no difirió, a excepción de una reducción del IAM no fatal. Se encontró aumento del sangrado gastrointestinal (0,97% vs 0,46%; HR 2,11; IC95% 1,36-3,28; p = 0,0007), aunque predominantemente leve. Es interesante que, a pesar de ser pacientes seleccionados específicamente por sus factores de riesgo para abarcar una población de riesgo cardiovascular moderado, la tasa de eventos fue menor que la esperada en ambos grupos, producto del manejo intensivo de dichos fac-

tores de riesgo. En resumen, el estudio no encontró beneficio en el uso de aspirina en esta población, y sí mayor tendencia al sangrado.

El estudio ASCEND (6) fue un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, diseñado para evaluar el efecto de la aspirina vs. Placebo en 15 480 pacientes diabéticos mayores de 40 años, en prevención primaria. La aspirina redujo la incidencia del punto final combinado (8,5% vs 9,6%; $p = 0,01$). No redujo la incidencia de muerte cardiovascular o muerte por cualquier causa. Los sangrados mayores, que incluyeron hemorragia intracraneal, sangrado intraocular y gastrointestinal entre otros, se vieron aumentados (4,1% vs 3,2%; $p = 0,003$), a predominio de un aumento en los sangrados gastrointestinales. El número necesario para tratar para prevenir un evento cardiovascular fue de 91 pacientes. El estudio fue interpretado como negativo por los autores ya que no encontraron beneficio neto con la utilización de aspirina.

El estudio ASPREE (7) fue un ensayo aleatorizado, controlado, doble ciego, que comparó aspirina vs placebo en pacientes mayores de 70 años en prevención primaria, para la prevención de un punto final combinado de muerte, demencia o discapacidad física permanente. Tampoco hubo diferencias en el combinado de eventos cardiovasculares, incluyendo muerte cardiovascular, IAM y ACV. El riesgo de sangrado mayor se vio aumentado por aspirina (3,8% vs 2,8%, $p < 0,001$), a expensas de un aumento de los sangrados gastrointestinales y los intracraneales. La mortalidad total fue llamativamente mayor en el grupo aspirina, con HR 1,14 (IC95% 1,01-1,29), aparentemente vinculada a un aumento de los eventos no cardiovasculares como el cáncer.

En resumen, estos 3 ensayos recientes mostraron resultados parecidos: algún grado de reducción de eventos isquémicos con aumento del sangrado y sin beneficio clínico neto aún en poblaciones seleccionadas de mayor riesgo. El uso indiscriminado de aspirina en prevención primaria parece ser duramente cuestionado por la evidencia. En tal sentido Dehmer y colaboradores, realizaron un estudio analizando riesgos y beneficios de la utilización de aspirina en prevención primaria en distintos grupos etarios. El modelo mostró un beneficio neto cuando la aspirina se usaba en pacientes entre 40 y 59 años, cuando su riesgo cardiovascular estimado a 10 años supera el 10%, y no por encima de esa edad. (8) En base a esta información la Preventive Services Task Force de Estados Unidos emitió una recomendación con un "grado moderado de certeza" en dicha población concluyendo que en adultos de 60 años o más no tendría un beneficio neto. (9)

Pacientes con indicación de anticoagulación oral

Estudios como el ASPECT-2 (10) y WARIS (11) demostraron que la anticoagulación, y la combinación con aspirina, son superiores a la aspirina sola en la prevención de eventos isquémicos. Sin embargo, esto se ve en gran parte contrabalanceado por un aumento del riesgo hemorrágico. La anticoagulación tiene

desde el punto de vista farmacodinámico impacto en la agregabilidad plaquetaria, fenómeno demostrado tanto con antagonistas de la vitamina K como con anticoagulantes orales directos.

En líneas generales, todas las guías recomiendan no utilizar aspirina en pacientes en prevención primaria que se encuentren anticoagulados por otro motivo.

Aspirina en prevención primaria

La aspirina no tiene evidencia para usarse sistemáticamente.

En pacientes entre 40-70 años de alto riesgo isquémico, con bajo riesgo hemorrágico, podría considerarse su uso.

En pacientes que requieren anticoagulación por otras patologías, no se recomienda su uso.

Prevención secundaria

Post Síndrome Coronario Agudo

La aspirina, en combinación con un inhibidor del receptor P2Y12 oral (es decir, clopidogrel, prasugrel o ticagrelor), sigue siendo una piedra angular del tratamiento de los pacientes con síndrome coronario agudo (SCA). El beneficio de su utilización en el momento del IAM y durante la internación no se ha puesto aún en duda. La duración estándar del tratamiento es de 12 meses; sin embargo, en los últimos años se han desarrollado estrategias que modifican la misma.

En la mayoría de los grandes estudios de doble terapia antiplaquetaria (DAP) se han empleado 12 meses de tratamiento (12-14), tras lo cual se suspendió el inhibidor P2Y12 y se continuó con aspirina de por vida. El beneficio de la DAP es doble, al reducir el riesgo de la trombosis intra *stent* (TiS) y los eventos vinculados a los nuevos accidentes de placa. Sin embargo, los eventos hemorrágicos claramente aumentan cuanto mayor sea la duración de la doble terapia e impactan negativamente en el pronóstico de los pacientes. Por ello se buscan constantemente estrategias para reducir el sangrado, sin perder protección antiisquémica. En cuanto al riesgo de TiS, el desarrollo de nuevos dispositivos (15,16) ha reducido la dependencia de la DAP por largos períodos. Las plataformas más delgadas, así como la utilización de polímeros menos proinflamatorios, o reabsorbibles, permiten una endotelización más rápida del *stent*, lo que disminuye el riesgo de TiS por menor exposición del metal. Mientras que con el *stent* liberador de fármaco de primera generación se ha recomendado 1 año de DAP para prevenir la TiS tardía, con los *stents* liberadores de fármacos de última generación, la duración de la DAP se puede reducir significativamente.

Por otro lado, las mejoras en las técnicas de implante de *stents* coronarios disminuyen el riesgo de complicaciones. La correcta expansión de los dispositivos guiada por ultrasonido intravascular (IVUS) (17, 18) o tomografía por coherencia óptica (OCT) (19) reduce las intervenciones de la lesión tratada. Las nuevas técnicas de tratamiento de bifurcaciones (20) con un

solo dispositivo o con la mínima aposición necesaria de dos *stents* también contribuyen a disminuir los eventos.

Con la aparición de drogas más potentes, como el prasugrel y el ticagrelor, se comenzó a pensar en la monoterapia con estas drogas, con la suspensión de la aspirina después del periodo agudo de mayor riesgo trombótico. El argumento más importante que apoya su utilización son los estudios que muestran que los inhibidores de P2Y12 pueden reducir la producción de TxA2 en la misma medida que la aspirina, haciendo que el uso de la misma sea redundante cuando se combina con un bloqueador P2Y12 más potente. Por otro lado, en los estudios *in vitro*, la agregabilidad plaquetaria no cambia significativamente cuando se agrega aspirina al tratamiento con un inhibidor P2Y12(21). En consecuencia, se propuso el concepto “menos-es-más” en un esfuerzo por mitigar el riesgo hemorrágico de la DAP mientras se preserva la eficacia antitrombótica.

El estudio STOP-DAPT (22) buscó probar la hipótesis de no inferioridad de 1 mes de DAP en comparación con los 12 meses estándar de DAP para un punto final compuesto de eventos cardiovasculares y hemorrágicos. Los pacientes fueron asignados al azar a 1 mes de DAP con aspirina y clopidogrel seguido de monoterapia con clopidogrel o a 12 meses de DAP con aspirina y clopidogrel. Los resultados mostraron que la DAP a un mes fue tanto no inferior como superior a la DAP de 12 meses para el punto final primario de eventos isquémicos y hemorrágicos; sin diferencias en los isquémicos y con reducción de los hemorrágicos. Sin embargo, en el análisis de los pacientes exclusivamente con síndrome coronario agudo la monoterapia con clopidogrel no pudo demostrar la no inferioridad frente a la DAP.

El estudio TWILIGHT (23) evaluó el efecto del ticagrelor como monoterapia en comparación con ticagrelor más aspirina en pacientes sometidos a una angioplastia coronaria (ATC) programada o urgente luego de superar los primeros 3 meses de tratamiento con ticagrelor más aspirina sin complicaciones. El punto final primario fue el sangrado por la clasificación BARC 2 o más. La incidencia del punto final primario fue del 4,0% entre los pacientes de la rama ticagrelor más placebo y del 7,1% entre los pacientes de ticagrelor más aspirina (HR 0,56; IC 95% 0,45-0,68; $p < 0,001$). La incidencia de muerte por cualquier causa, IAM no fatal o ACV no fatal fue del 3,9% en ambos grupos. En subanálisis preespecificados en la población con síndrome coronario agudo, diabéticos y con angioplastia compleja, se observó en todos consistentemente reducción de eventos hemorrágicos y ninguna señal de aumento de los eventos isquémicos. El estudio TICO (24) usó una estrategia similar en 3056 pacientes con SCA tratados con *stents* liberadores de fármacos en Corea del Sur, con resultados equivalentes.

El ensayo GLOBAL LEADERS (25) evaluó los efectos de la monoterapia de 24 meses con ticagrelor (asociado con aspirina solo durante el primer mes) en comparación con DAP estándar de 12 meses en 15 991

pacientes sometidos a ATC. El resultado primario, una combinación de mortalidad por todas las causas o IAM no fatal con nueva onda Q a los 24 meses, fue similar en las dos ramas del estudio (3,81% frente a 4,37%; RR 0,87, IC95% 0,75-1,01 $p = 0,073$). El sangrado BARC 3 o 5 informado por el investigador a los 24 meses de seguimiento, fue similar en ambos (2,04% frente a 2,12%; RR 0,97, IC95% 0,78-1,2; $p = 0,77$); sin embargo, una falta sustancial de adherencia al tratamiento experimental puede haber afectado el poder estadístico del estudio. La muerte de causa cardíaca y no cardíaca fue similar en ambos grupos.

Otra estrategia utilizada puede ser la de acortar el tiempo de uso de la DAP a menos de 12 meses continuando luego de esto con monoterapia con aspirina. Hoy en día existen más de 20 ensayos controlados aleatorizados que prueban diferentes estrategias de duración de la DAP y desafían el estándar recomendado de 12 meses. Estos estudios se pueden agrupar en 2 diferentes hipótesis: estudios que prueban la no inferioridad de reducir la duración de la DAP a 3 o 6 meses, y estudios que prueban la superioridad de extender la duración de la DAP más allá de los 12 meses. En resumen, los resultados parecen mostrar que un tratamiento más prolongado con DAP se asocia con un beneficio significativo en términos de eventos isquémicos relacionados con el *stent* (trombosis) y no relacionados con el *stent* (accidentes de placa con impacto clínico), pero también con un aumento significativo del sangrado. Por el contrario, acortar la DAP a menos de 1 año se asocia a una reducción significativa de los eventos hemorrágicos, mientras que el impacto de las estrategias en términos de mortalidad total o mortalidad cardiovascular sigue siendo controvertido.

Aspirina en Síndrome Coronario Agudo

La aspirina sigue siendo necesaria en el período agudo (1 a 3 meses).

Su combinación con iP2Y12 durante los primeros 12 meses es el tratamiento con mayor evidencia disponible.

Podría considerarse su suspensión luego del mes 3, utilizando monoterapia con ticagrelor en pacientes con riesgo hemorrágico aumentado.

Síndrome coronario crónico

La aspirina es el agente antiplaquetario más usado para la prevención secundaria de eventos coronarios; la evidencia se halla en análisis colectivos de ensayos realizados hace varias décadas, que mostraron beneficios. Las estrategias evaluadas hoy en día para potenciar la protección a largo plazo incluyen: 1) combinación de aspirina con un inhibidor P2Y12, 2) la combinación con bajas dosis de anticoagulación, 3) la sustitución por un inhibidor P2Y12 en monoterapia.

El ensayo DAPT (26) evaluó la prolongación de la DAP con aspirina más un inhibidor P2Y12 más allá de los 12 meses del SCA frente a la terapia convencional con aspirina luego de ese período. Se incluyeron pacien-

tes con angioplastia con stent liberador de fármacos (43% por un SCA), después de haber cumplido 12 meses de tratamiento con clopidogrel o prasugrel y aspirina, sin presentar eventos isquémicos ni hemorrágicos. El tratamiento continuo con tienopiridinas, en comparación con el placebo, redujo las tasas de trombosis intra *stent* (0,4% frente a 1,4%, HR 0,29 IC95% 0,17-0,48; $p < 0,001$) así como el combinado de eventos isquémicos (4,3% frente a 5,9%; HR 0,71, IC95%, 0,59-0,85; $p < 0,001$). La tasa de IAM fue significativamente menor con el tratamiento con el inhibidor P2Y12 que con placebo (2,1% frente a 4,1%; HR 0,47; IC95% 0,37-0,61; $p < 0,001$); pero la tasa de hemorragia moderada o grave aumentó con el tratamiento continuado (2,5% frente a 1,6%, $p = 0,001$). El estudio PEGASUS-TIMI 54 (27) incluyó pacientes con antecedentes de IAM de más de un año de evolución, tratados con aspirina, que fueron asignados aleatoriamente a tres grupos: ticagrelor en dosis de 90 mg dos veces al día, ticagrelor en una dosis de 60 mg dos veces al día, o placebo. Las dos dosis de ticagrelor redujeron cada una, en comparación con el placebo, la tasa del criterio de valoración principal de eficacia (combinación de muerte cardiovascular, IAM o ACV no fatal) a 3 años: 7,85% en el grupo que recibió 90 mg de ticagrelor dos veces al día, 7,77% en el grupo que recibió 60 mg de ticagrelor dos veces al día y 9,04% en el placebo (para ticagrelor 90 mg respecto de placebo HR 0,85; IC 95% 0,75-0,96; $p = 0,008$; para ticagrelor 60 mg frente a placebo, HR 0,84; IC95%, 0,74-0,95; $p = 0,004$). Las tasas de hemorragia mayor TIMI fueron más altas con ticagrelor (2,60% con 90 mg y 2,30% con 60 mg) que con placebo (1,06%) ($p < 0,001$ para cada dosis frente a placebo); las tasas de hemorragia intracraneal o hemorragia mortal en los tres grupos fueron similares, 0,63%, 0,71% y 0,60%, respectivamente. Frente al beneficio similar de reducción de eventos isquémicos entre ticagrelor 90 mg y 60 mg, y la diferencia significativa en los eventos hemorrágicos, los autores recomiendan la utilización de la dosis de ticagrelor 60 mg en combinación con aspirina por sobre la de 90 mg.

En el ensayo COMPASS (28) dos estrategias con rivaroxabán (con y sin aspirina) se compararon con el uso crónico de aspirina para la prevención secundaria de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes con historial de enfermedad cardiovascular estable (90,6% con enfermedad coronaria y 27,3% con enfermedad vascular periférica). Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a rivaroxabán 2,5 mg dos veces al día más aspirina, rivaroxabán 5 mg dos veces al día o aspirina sola 100 mg al día. En un seguimiento medio de 23 meses, el resultado primario de eficacia (un compuesto de muerte cardiovascular, ACV o IAM no fatales) ocurrió en 4,1% de los pacientes del grupo rivaroxabán 2,5 mg con aspirina, en el 4,9% de los pacientes en el grupo de rivaroxabán solo y en el 5,4% de los pacientes del grupo aspirina sola (rivaroxabán + aspirina versus aspirina: HR 0,76, IC95% 0,66 a 0,86, $p < 0,001$; rivaroxabán solo versus aspirina: HR 0,90;

IC95% 0,79 – 1,03; $p = 0,12$). El beneficio fue impulsado por la reducción en la tasa de muerte cardiovascular y del ACV, sin reducción significativa en el riesgo de IAM (aunque se redujo numéricamente). El sangrado mayor ocurrió con más frecuencia en el grupo rivaroxabán + aspirina que en los que recibieron aspirina sola (3,1% versus 1,9%; HR 1,70, IC95% 1,40-2,05, $p < 0,001$), impulsado principalmente por el sangrado gastrointestinal, sin diferencias significativas en el sangrado fatal o la hemorragia intracraneana.

En el estudio HOST EXAM (29) se incluyeron pacientes que mantuvieron la terapia antiplaquetaria dual sin eventos clínicos durante 6-18 meses después de la intervención coronaria percutánea con *stents* liberadores de fármacos. Los pacientes fueron asignados al azar (1:1) para recibir monoterapia de clopidogrel 75 mg una vez al día o aspirina 100 mg una vez al día durante 24 meses. El resultado primario (muerte de cualquier causa, IAM no fatal, ACV, SCA o sangrado BARC 3 o más) ocurrió en el 5,7% pacientes en el grupo de clopidogrel y el 7,7% en el grupo de aspirina (HR 0,73, IC 95% 0,59-0,90; $p = 0,0035$). La evaluación de los eventos individualmente no halló diferencias en la tasa de IAM no fatal (0,7% vs 1,0%, $p = 0,15$), pero si en el accidente cerebrovascular (0,7% vs 1,6%, $p = 0,002$) y las reinternaciones por SCA (2,5% vs 4,1% ($p = 0,001$)). En términos hemorrágicos, el grupo aspirina presentó más sangrado mayor (2% vs 1,2%).

Un análisis exploratorio del ensayo GLOBAL LEADERS comparó aspirina vs ticagrelor durante el segundo año del tratamiento. Los resultados mostraron una reducción del IAM (HR 0,54, IC95% 0,35-0,87; $p = 0,013$) y de la trombosis del *stent*, sin diferencias en las tasas de sangrado BARC 3 o más.

Aspirina en Síndrome Coronario Crónico

Ha demostrado beneficios en reducción de eventos isquémicos.

La combinación con clopidogrel o dosis bajas de ticagrelor reduce aún más los eventos isquémicos recurrentes a expensas de aumento de los sangrados.

La combinación con rivaroxabán 2,5 mg cada 12 hs reduce los eventos isquémicos a expensas de aumentar los hemorrágicos.

Clopidogrel y ticagrelor parecen ser una alternativa más efectiva para la protección isquémica con similares riesgos hemorrágicos.

Enfermedad vascular periférica

Los pacientes con enfermedad vascular periférica presentan el doble de riesgo de eventos cardiovasculares mayores a 10 años (30) que la población general. Debido a esto, representan una población que requiere de un control agresivo de los factores de riesgo cardiovascular.

La aspirina sigue siendo la droga más usada para la prevención de eventos en esta población. Sin embargo, la evidencia principal que apoya esta recomendación proviene del metaanálisis Antiplatelet Trialist Collaboration (ATT)(3). El ATT encontró una reducción del

22% en los eventos vasculares asociados con la terapia antiplaquetaria en comparación con el control. Sin embargo, de los 26 estudios que contribuyeron a esta conclusión, solo 4 incluyeron un brazo en el que se utilizó monoterapia con aspirina. Del total de 438 eventos vasculares que contribuyeron al análisis, solo 46 ocurrieron en ensayos que examinaron la monoterapia con aspirina, y todos estos estudios se publicaron antes de 1990. Un metaanálisis algo más reciente, publicado por Berger y cols (31) en pacientes específicamente con enfermedad arterial periférica halló un RR 0,75 del punto final combinado de IAM, ACV y muerte cardiovascular, pero con un IC 95% de 0,48 a 1,18, no significativo. Sí se observó en dicho metaanálisis una reducción significativa del riesgo de ACV no fatal (RR 0,64, IC 95% 0,42-0,99).

En la enfermedad vascular periférica asintomática, el estudio POAPAD, (32) en pacientes diabéticos, no encontró beneficio del uso de aspirina comparado con placebo, al igual que el estudio poblacional AAA, (33) en pacientes sin enfermedad vascular pero con índice tobillo-brazo disminuido.

El estudio CAPRIE, (34) publicado hace 26 años, aleatorizó a más de 19 000 pacientes en prevención secundaria a recibir 325 mg de aspirina o 75 mg de clopidogrel, con un punto final primario combinado de ACV, IAM o muerte vascular. El ensayo mostró una reducción relativa estadísticamente significativa (aunque clínicamente poco relevante) de 8,7% en el grupo clopidogrel (reducción absoluta de 0,5%). En un análisis estratificado según la patología predominante previa, ACV, IAM o enfermedad vascular periférica, en los pacientes que ingresaron por los primeros dos cuadros, no hubo diferencias entre aspirina y clopidogrel; en cambio, en el grupo que ingresó por enfermedad vascular, se observó una reducción relativa del 24% en el grupo de clopidogrel. Los resultados de CAPRIE parecen indicar que en pacientes que se encuentran en prevención secundaria de eventos vasculares, el uso de clopidogrel sería más beneficioso que el uso de aspirina para prevenir nuevos eventos. Posteriormente, el ensayo EUCLID (35) comparó ticagrelor vs clopidogrel en esta población, sin hallar diferencias en la tasa de eventos vasculares (10,8% vs 10,6%), ni en la tasa de eventos hemorrágicos.

Hay escasa evidencia para el uso de doble antiagregación plaquetaria con aspirina y clopidogrel en este grupo de pacientes. Una evaluación *post hoc* del estudio CHARISMA (36) en pacientes con enfermedad vascular periférica, encontró una reducción del IAM no fatal, a expensas de una duplicación del riesgo de sangrado mayor o fatal. Sin embargo, el bajo número de pacientes, el resultado negativo del ensayo general y que el análisis citado sea *post hoc* obliga a tomar este resultado como generador de hipótesis y no como conclusión definitiva.

El estudio COMPASS exploró el beneficio de la terapia dual con antiagregación y anticoagulación en pacientes en prevención secundaria. El subestudio

preespecificado COMPASS-PAD (37), aleatorizó a 7470 de estos pacientes en prevención secundaria a 3 grupos: rivaroxabán 2,5mg c/12 hs + aspirina 100 mg (Grupo 1), rivaroxabán 5mg c/12 hs (Grupo 2), o Aspirina 100mg (Grupo 3). El tratamiento combinado (Grupo 1) redujo significativamente el punto final primario de ACV, IAM o Muerte cardiovascular, con una reducción relativa del 28%, así como el riesgo de eventos vasculares mayores incluyendo amputación en un 46%, comparativamente con el uso de aspirina sola. El uso de rivaroxabán solo (Grupo 2) no presentó diferencias con el grupo de aspirina sola en cuanto al punto final primario combinado, pero sí redujo los eventos vasculares en un 33%. Tanto en el grupo 1 como en el grupo 2 se observó un aumento del sangrado mayor, principalmente gastrointestinal, respecto al grupo 3 (61% y 68% respectivamente).

En una línea similar al COMPASS, el estudio VOYAGER-PAD (38) evaluó el agregado de rivaroxabán 2,5mg c/12 hs a la aspirina en pacientes post revascularización arterial periférica inmediata, y demostró una reducción del 24% del punto final combinado de isquemia arterial aguda, amputación mayor, IAM, ACV o muerte cardiovascular, principalmente a expensas de la reducción de los eventos vasculares agudos (isquemia arterial y amputaciones). Esto se vio contrabalanceado en parte por un aumento de un 42% de los sangrados mayores.

Aspirina en Enfermedad vascular periférica

La indicación de su uso proviene más de la experiencia que de la evidencia.

Podría considerarse el uso de clopidogrel lugar de aspirina, basado en la evidencia disponible.

La combinación de con rivaroxabán 2,5 mg cada 12 hs reduce eventos isquémicos, sobre todo vasculares periféricos, a expensas de aumentar los hemorrágicos.

ACV isquémico

El uso de aspirina posterior a un ACV o AIT fue evaluado inicialmente en dos ensayos de gran escala, el IST (39) y el CAST(40), ambos del año 1997. Su uso demostró reducir significativamente la recurrencia de ACV, e incluso la muerte cardiovascular, lo cual dio el puntapié inicial para el uso rutinario de aspirina posterior a un ACV isquémico.

En 2009 un metaanálisis del ATT (41) que englobó 10 ensayos demostró que la aspirina a largo plazo reduce los eventos vasculares, el IAM no fatal, los eventos coronarios y la recurrencia de ACV, contrabalanceado por un aumento del ACV hemorrágico y del sangrado gastrointestinal, pero con un perfil riesgo beneficio favorable para su uso. (42)

En cuanto a la dosis a utilizar, otro análisis del mismo grupo (3) encontró que en los ensayos en los que se utilizó menos de 75 mg de aspirina diaria no hubo beneficio, pero sí en los ensayos con una dosis mayor. Debido al aumento de riesgo hemorrágico con dosis más altas, la dosis generalmente utilizada oscila entre 75-150mg, siendo lo más frecuente la de 100 mg.

En cuanto a la doble antiagregación con aspirina y clopidogrel, tanto el resultado del CAPRIE en el subgrupo de pacientes que ingresaron por ACV, como en los estudios MATCH (43), SPS3 (44) y CHARISMA, no se observó reducción de los eventos vasculares, con aumento de los sangrados. El estudio CARESS (45) encontró una reducción en la incidencia de microembolias cerebrales detectadas por Doppler transcraneano con el uso de doble antiagregación plaquetaria en pacientes con estenosis carotídea sintomática.

Sin embargo, todos estos ensayos tuvieron un tiempo de inicio de doble antiagregación prolongado respecto al evento índice. Dos ensayos que iniciaron la doble antiagregación dentro de las 12-24 hs del evento índice, el POINT (46) y el CHANCE (47), demostraron reducción de los eventos cardiovasculares, primariamente de la recurrencia de ACV, con escaso aumento de los sangrados, sobre todo no fatales. El estudio CHANCE se desarrolló en China, y evaluó pacientes con ACV menores o AIT, con un esquema de aspirina + clopidogrel por 21 días y luego clopidogrel en monoterapia hasta el día 90; con una reducción de 32% de nuevo ACV isquémico o hemorrágico, sin diferencias en la tasa de sangrados moderados y severos a 90 días. El estudio POINT se llevó a cabo en múltiples países, y con el mismo esquema mostró una reducción de 25% del punto combinado de ACV, infarto o muerte vascular. En el ensayo se evidenció una duplicación de los sangrados mayores (0,9% vs 0,4%)

La evidencia muestra que el mayor riesgo de nuevos eventos isquémicos sucede dentro de los 30 días posteriores al ACV, mientras que el riesgo de sangrado aumenta primariamente entre los 30-90 días, por lo que parece haber un beneficio del inicio precoz de doble antiagregación, por tiempo limitado.

El ticagrelor ha sido estudiado en este escenario en el estudio SOCRATES (48), donde los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir ticagrelor o aspirina por 90 días, luego de un ACV leve o moderado, sin demostrar beneficios en términos de reducción de eventos isquémicos. En el estudio THALES (49) un total de 11 016 pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir ticagrelor-aspirina o aspirina sola luego de un ACV leve o moderado por 30 días. La combinación redujo el punto final combinado de muerte o nuevo ACV un 17%. Se produjo hemorragia grave en 0,5% del grupo de ticagrelor más aspirina y en 0,1% del grupo de aspirina monoterapia ($p = 0,001$).

De acuerdo con lo previamente expuesto, actualmente el uso de doble antiagregación durante 90 días post ACV está avalado solo ante la presencia de estenosis fija intracraneana definida como estenosis grave, del 70 a 99%, de una arteria mayor intracraneal (50). En pacientes con ACV menor o AIT de alto riesgo se recomienda la doble antiagregación con aspirina y clopidogrel, durante los primeros 21 días post evento.

En el caso de ACV isquémico secundario a disección arterial, el manejo inicial es usualmente médico, sien-

do reservadas la cirugía y la angioplastia para casos seleccionados. La anticoagulación es ampliamente utilizada. (51, 52) Sin embargo, este tratamiento no ha sido validado en estudios clínicos controlados aleatorizados. Por lo tanto, la anticoagulación o el tratamiento antiagregante con inhibidores plaquetarios (aspirina, clopidogrel o la combinación de aspirina y dipiridamol) son las terapias recomendadas para los pacientes con disecciones de arterias cerebrales (53, 54). En el caso de la anticoagulación se recomienda la utilización de inhibidores de la vitamina K con un RIN objetivo entre 2-3 durante 3 a 6 meses. En aquellos pacientes con disecciones intracraneales se prioriza el uso de antiagregación (aspirina) por sobre anticoagulación por mayor riesgo de presentación hemorrágica en este último grupo. La evidencia es escasa para recomendar el uso de anticoagulantes directos en disecciones cerebrales.

En conclusión, el manejo actual de la antiagregación plaquetaria en el ACV isquémico es el siguiente:

- Se debe instaurar la antiagregación precozmente luego del diagnóstico de un evento cerebrovascular isquémico, independientemente de que esté completo el estudio etiológico del mismo.
- Pacientes con AIT de bajo riesgo (ABCD2 score <4): monoterapia con aspirina
- Pacientes con AIT de alto riesgo (ABCD2 score ≥ 4): doble antiagregación con aspirina (dosis de carga 160 a 325 mg seguido de 75 a 100 mg/día) + clopidogrel (dosis de carga 300 mg seguido de 75 mg/día) durante los primeros 21 días post evento. Inicio precoz dentro de las 12 a 24 hs del evento.
- Pacientes con ACV menor (NIHSS ≤ 5): doble antiagregación con aspirina + clopidogrel durante los primeros 21 días post evento.
- Pacientes con ACV (NIHSS >5): monoterapia con aspirina.
- Pacientes con AIT o ACV isquémico secundario a disecciones extracraneales (carótida común, carótida interna extracraneal, arteria vertebral en sus segmentos V1, V2 o V3), la anticoagulación o antiagregación por 3-6 meses es recomendada.
- Pacientes con disección intracraneal con ACV yo AIT sin hemorragia subaracnoidea, se recomienda el uso de antiagregación por sobre la anticoagulación debido a mayor riesgo de sangrado en este tipo de disecciones.

Aspirina en Accidente cerebrovascular

La evidencia para su uso en monoterapia demuestra reducción de recurrencias isquémicas con beneficio neto en términos de riesgos hemorrágicos. Se debe instaurar precozmente luego del diagnóstico.

La combinación con clopidogrel en AIT de alto riesgo y en ACV menor los primeros 21 días reduce aún más los eventos trombóticos a expensas de aumento de los hemorrágicos, y debe instaurarse precozmente.

En pacientes seleccionados podría cambiarse el clopidogrel por ticagrelor con mayor protección, pero a expensas de un mayor riesgo hemorrágico.

Pacientes con evento coronario y requerimiento de anticoagulación

Durante muchos años, el estándar de tratamiento para pacientes con un evento coronario y necesidad de anticoagulación fue el triple esquema con aspirina, clopidogrel y antagonistas de la vitamina K (AVK). El inconveniente de esta combinación ha sido la alta tasa de eventos hemorrágicos que trae aparejada. Por ello en los últimos 10 años se han estudiado estrategias con el fin de disminuir dichos eventos. En el estudio WOEST, (55) el uso de doble terapia con AVK y clopidogrel se asoció a menos sangrado que el uso de triple terapia (sangrado de cualquier tipo 19,4% vs 44,4% en triple esquema, HR 0,36, IC95% 0,26-0,50, $p < 0,0001$), sin diferencias en eventos isquémicos. El advenimiento de los anticoagulantes de acción directa (DOACs) dio lugar a ensayos en este escenario, con beneficio en términos de reducción de eventos hemorrágicos cuando se cambia el AVK por un DOAC. En la mayoría de estos estudios el uso de aspirina en la rama DOAC (56-58) estuvo limitada a la duración de la internación, asociándose su uso posterior a esta etapa a un aumento de los eventos hemorrágicos. En el estudio AUGUSTUS se analizó la evolución de los pacientes que con DOACs o AVK recibieron aspirina (56). El uso de aspirina durante los primeros 30 días se asoció a una reducción de eventos isquémicos con aumento de los hemorrágicos. Sin embargo, luego de los 30 días, el uso de aspirina no impactó en los eventos isquémicos y siguió aumentando los hemorrágicos. Teniendo en cuenta que el mayor riesgo de trombosis del *stent* o nuevo accidente de placa ocurre en los primeros 30 días parece razonable pensar que en pacientes seleccionados, con alto riesgo de este evento, el uso de aspirina por los primeros 30 días pueda traer beneficio.

Aspirina en pacientes con evento coronario y necesidad de anticoagulación

La evidencia para su uso en la etapa hiperaguda del evento coronario no está en cuestionamiento. La combinación de clopidogrel y DOACs podría ser suficiente en la mayoría de los pacientes al alta. En pacientes seleccionados podría agregarse al esquema aspirina durante el primer mes.

CONCLUSIONES

La aspirina sigue siendo una herramienta útil para prevenir nuevos eventos cardiovasculares. Sin embargo, la evidencia actual demuestra que los escenarios donde la aspirina es realmente eficaz no son tan amplios como creíamos previamente. La tendencia apunta a no utilizar aspirina en prevención primaria, salvo casos puntuales, y a reducir el tiempo de su uso en pacientes que concomitantemente reciben doble antiagregación plaquetaria o anticoagulación. El conocimiento de los escenarios donde la aspirina es realmente útil, y en cuales es dañina, nos ayudará a optimizar el tratamiento de nuestros pacientes.

Conflictos de interés

Ninguno.

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses. (Véase formulario de conflicto de intereses de los autores en la web / Material suplementario).

Financiamiento

Esta investigación no recibió ninguna subvención económica como financiamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- Weiss HJ, Aledort LM. Impaired platelet-connective-tissue reaction in man after aspirin ingestion. *Lancet*. 1967;2(7514):495-7. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(67\)91658-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(67)91658-3).
- Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation*. 2000;101:1206-18. <https://doi.org/10.1161/01.cir.101.10.1206>.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86. <https://doi.org/10.1136/bmj.324.7329.71>.
- Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-60. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60503-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60503-1).
- Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, Cricelli C, Darius H, Gorelick PB, et al.. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392:1036-46. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31924-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31924-X).
- ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, Wallendrusz K, Stevens W, Buck G, Barton J, et al. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2018;379:1529-39. [10.1056/NEJMoa1804988](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804988).
- McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL, Lockery JE, Wolfe R, Reid CM, et al; ASPREE Investigator Group. Effect of Aspirin on All-Cause Mortality in the Healthy Elderly. *N Engl J Med* 2018;379:1519-28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803955>.
- Dehmer SP, O'Keefe LR, Evans CV, Guirguis-Blake JM, Perdue LA, Maciosek MV. Aspirin Use to Prevent Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: Updated Modeling Study for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2022 ;327:1598-607. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.3385>.
- Preventive Services Task Force, Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, Cabana M, Chelmos D, Coker TR, et al.. Aspirin Use to Prevent Cardiovascular Disease: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2022;326:1577-84. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.4983>.
- van Es RF, Jonker JJ, Verheugt FW, Deckers JW, Grobbee DE; Antithrombotics in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis-2 (ASPECT-2) Research Group. Aspirin and coumadin after acute coronary syndromes (the ASPECT-2 study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:109-13. [10.1016/S0140-6736\(02\)09409-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09409-6).
- Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, Arnesen H. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2002;347:969-74. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa020496>.
- Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa010746>.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al; PLATO Investigators, Freij A, Thorsén M. Ticagrelor

versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0904327>.

14. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-15. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0706482>.

15. Serruys PW, Farooq V, Kalesan B, de Vries T, Buszman P, Linke A, et al. Improved safety and reduction in stent thrombosis associated with biodegradable polymer-based biolimus-eluting stents versus durable polymer-based sirolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease: final 5-year report of the LEADERS (Limus Eluted From A Durable Versus ERodable Stent Coating) randomized, noninferiority trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6:777-89. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2013.04.011>.

16. Maupas E, Lipiecki J, Levy R, Faurie B, Karsenty B, Moulichon ME, et al. Safety and efficacy outcomes of 3rd generation DES in an all-comer population of patients undergoing PCI: 12-month and 24-month results of the e-Biomatrix French registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2017;90:890-7. <https://doi.org/10.1002/ccd.27081>.

17. Gao XF, Ge Z, Kong XQ, Kan J, Han L, Lu S, et al; ULTIMATE Investigators. 3-Year Outcomes of the ULTIMATE Trial Comparing Intravascular Ultrasound Versus Angiography-Guided Drug-Eluting Stent Implantation. *JACC Cardiovasc Interv* 2021;14:247-57. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.10.001>.

18. Darmoch F, Alraies MC, Al-Khadra Y, Moussa Pacha H, Pinto DS, Osborn EA. Intravascular Ultrasound Imaging-Guided Versus Coronary Angiography-Guided Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e013678. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013678>.

19. Kuku KO, Ekanem E, Azizi V, Melaku G, Bui A, Meirovich YF, Dheendsa A, Beyene S, Hideo-Kajita A, Lipinski MJ, Waksman R, Garcia-Garcia HM. Optical coherence tomography-guided percutaneous coronary intervention compared with other imaging guidance: a meta-analysis. *Int J Cardiovasc Imaging* 2018;34:503-13. <https://doi.org/10.1007/s10554-017-1272-2>.

20. Di Gioia G, Sonck J, Ferenc M, Chen SL, Colaio I, Gallinoro E, et al. Clinical Outcomes Following Coronary Bifurcation PCI Techniques: A Systematic Review and Network Meta-Analysis Comprising 5,711 Patients. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;13:1432-44. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.03.054>.

21. Armstrong PC, Leadbeater PD, Chan MV, Kirkby NS, Jakubowski JA, Mitchell JA, et al. In the presence of strong P2Y12 receptor blockade, aspirin provides little additional inhibition of platelet aggregation. *J Thromb Haemost* 2011;9:552-61. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.04160.x>.

22. Natsuaki M, Morimoto T, Yamamoto E, Shiomi H, Furukawa Y, Abe M, et al. One-year outcome of a prospective trial stopping dual antiplatelet therapy at 3 months after everolimus-eluting cobalt-chromium stent implantation: ShortT and OPTimal duration of Dual AntiPlatelet Therapy after everolimus-eluting cobalt-chromium stent (STOPDAPT) trial. *Cardiovasc Interv Ther* 2016;31:196-209. <https://doi.org/10.1007/s12928-015-0366-9>.

23. Mehran R, Baber U, Sharma SK, Cohen DJ, Angiolillo DJ, Briguori C, et al. Ticagrelor with or without Aspirin in High-Risk Patients after PCI. *N Engl J Med*. 2019;381:2032-42. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908419>.

24. Hong SJ, Cho YH, Yun KH, Kim YH, Suh Y, Cho JY, et al; TICO Investigators. Effect of Ticagrelor Monotherapy vs Ticagrelor With Aspirin on Major Bleeding and Cardiovascular Events in Patients With Acute Coronary Syndrome: The TICO Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020;323:2407-16. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.7580>.

25. Vranckx P, Valgimigli M, Jüni P, Hamm C, Steg PG, Heg D, et al; GLOBAL LEADERS Investigators. Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting

stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial. *Lancet* 2018;392:940-9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31858-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31858-0).

26. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, et al; DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014;371:2155-66. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409312>.

27. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC; PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015;372:1791-800. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500857>.

28. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, et al; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017;377:1319-30. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa170911829>.

29. Koo BK, Kang J, Park KW, Rhee TM, Yang HM, Won KB, et al; HOST-EXAM investigators. Aspirin versus clopidogrel for chronic maintenance monotherapy after percutaneous coronary intervention (HOST-EXAM): an investigator-initiated, prospective, randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet* 2021;397:2487-96. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01063-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01063-1).

30. Ankle Brachial Index Collaboration, Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:197-208. <https://doi.org/10.1001/jama.300.2.197>.

31. Berger JS, Krantz MJ, Kittelson JM, Hiatt WR. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2009;301:1909-19. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.623>.

32. Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, et al; Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Study Group; Diabetes Registry Group; Royal College of Physicians Edinburgh. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ*. 2008 ;337:a1840. <https://doi.org/10.1136/bmj.a1840>.

33. Fowkes FG, Price JF, Stewart MC, Butcher I, Leng GC, Pell AC, et al; Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis Trialists. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:841-8. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.221>.

34. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348:1329-39. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)09457-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)09457-3).

35. Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, Berger JS, Baumgartner I, Held P; EUCLID Trial Steering Committee and Investigators. Ticagrelor versus Clopidogrel in Symptomatic Peripheral Artery Disease. *N Engl J Med* 2017;376:32-40. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611688>.

36. Cacoub PP, Bhatt DL, Steg PG, Topol EJ, Creager MA; CHARISMA Investigators. Patients with peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *Eur Heart J* 2009;30:192-201. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn534>.

37. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, Diaz R, Widimsky P; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;391:219-29. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32409-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32409-1).

38. Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS, Debus ES, Nehler MR, Patel MR, et al. Rivaroxaban in Peripheral Artery Disease after Revascularization. *N Engl J Med* 2020;382:1994-2004. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2000052>.

39. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with

- acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group. *Lancet* 1997;349:1569-81.
40. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. *Lancet* 1997;349:1641-9.
41. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-60. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60503-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60503-1).
42. Hackam DG, Spence JD. Antiplatelet Therapy in Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack. *Stroke* 2019;50:773-8. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.023954>.
43. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, et al; MATCH investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:331-7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16721-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16721-4).
44. SPS3 Investigators, Benavente OR, Hart RG, McClure LA, Szychowski JM, Coffey CS, Pearce LA. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med*. 2012;367:817-25. [10.1056/NEJMoa1204133](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1204133).
45. Markus HS, Droste DW, Kaps M, Larrue V, Lees KR, Siebler M, Ringelstein EB. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using doppler embolic signal detection: the Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS) trial. *Circulation* 2005;111:2233-40. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000163561.90680.1C>.
46. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, Barsan W, Conwit RA, Elm JJ; Clinical Research Collaboration, Neurological Emergencies Treatment Trials Network, and the POINT Investigators. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. *N Engl J Med* 2018;379(3):215-225. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800410>.
47. Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, et al; CHANCE Investigators. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2013;369:11-9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1215340>.
48. Johnston SC, Amarenco P, Albers GW, Denison H, Easton JD, Evans SR; SOCRATES Steering Committee and Investigators. Ticagrelor versus Aspirin in Acute Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med* 2016;375:35-43. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603060>.
49. Johnston SC, Amarenco P, Denison H, Evans SR, Himmelmann A, James S; THALES Investigators. Ticagrelor and Aspirin or Aspirin Alone in Acute Ischemic Stroke or TIA. *N Engl J Med* 2020;383:207-17. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1916870>.
50. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockcroft 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* 2021;52:e364-e467. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000375>.
51. Cimini N, D'Andrea P, Gentile M, Berletti R, Ferracci F, Candea RM, et al. Cervical artery dissection: a 5-year prospective study in the Belluno district. *Eur Neurol* 2004;52:207-10. <https://doi.org/10.1159/000082037>.
52. Menon RK, Markus HS, Norris JW. Results of a UK questionnaire of diagnosis and treatment in cervical artery dissection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:612. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.127639>.
53. Biller J, Sacco RL, Albuquerque FC, Demaerschalk BM, Fayad P, Long PH, et al.; American Heart Association Stroke Council. Cervical arterial dissections and association with cervical manipulative therapy: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45:3155-74. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000016>.
54. Debette S, Mazighi M, Bijlenga P, Pezzini A, Koga M, Bersano A, et al. ESO guideline for the management of extracranial and intracranial artery dissection. *Eur Stroke J* 2021;6:XXXIX-LXXXVIII. <https://doi.org/10.1177/23969873211046475>.
55. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, et al; WOEST study investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013;381:1107-15. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62177-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62177-1).
56. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R; AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2019;380:1509-24. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817083>.
57. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016;375:2423-34. [10.1056/NEJMoa1611594](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611594).
58. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, et al; RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2017;377:1513-24. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708454>.