

Recomendaciones de antiagregación en personas con diabetes mellitus

Domingo Orozco Beltrán

Médico de familia del Centro de Salud Cabo Huertas, Alicante. Profesor titular, Departamento de Medicina Clínica de la Universidad Miguel Hernández

Vicente Bertomeu González

Cardiólogo. Departamento San Juan de Alicante. Servicio de Cardiología. Profesor titular, Departamento de Medicina Clínica de la Universidad Miguel Hernández

RESUMEN

El uso de la antiagregación tiene su beneficio demostrado en pacientes en prevención secundaria cardiovascular. Según el estudio EUROASPIRE, en Europa el grado de utilización de ácido acetilsalicílico (AAS) en estos pacientes alcanza el 94 %. En prevención primaria se debate su utilidad, incluso con factores importantes de riesgo cardiovascular como la diabetes mellitus (DM). Según el mencionado estudio EUROASPIRE, su uso en personas con DM en prevención primaria fue del 28 %.

Se dispone de fármacos que actúan en tres vías: los inhibidores de la síntesis de tromboxano (AAS, el más utilizado, y triflusal), los inhibidores de la fosfodiesterasa (dipiridamol, cilostazol) y los inhibidores de la activación plaquetaria mediada por adenosín difosfato (ADP) (ticlopidina, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor).

Se recomienda el tratamiento con AAS a dosis bajas (entre 75 a 150 mg/día) en todos los pacientes diagnosticados de enfermedad coronaria, ictus, accidente isquémico transitorio o enfermedad arterial periférica sintomática, de forma indefinida. En casos de alergia o intolerancia al AAS está indicado el tratamiento con clopidogrel. En prevención primaria no se recomienda el uso de AAS de forma sistemática, incluidas las personas con diabetes. De forma individualizada, y evaluando la preferencia del paciente, se podría valorar su utilización.

Palabras clave: inhibidores de la agregación plaquetaria, aspirina, diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares, prevención.

Keywords: platelet aggregation inhibitors, aspirin, diabetes mellitus, cardiovascular diseases, prevention.

¿CUÁNTOS PACIENTES ESTÁN ANTIAGREGADOS?

De acuerdo con el conocimiento y las evidencias actuales, el uso de la antiagregación tiene su beneficio demostrado en pacientes en prevención secundaria cardiovascular (pacientes que han sufrido un evento cardiovascular previo), y se debate su utilidad en pacientes en prevención primaria incluso con factores importantes de riesgo cardiovascular como la diabetes mellitus.

Siguiendo esta línea, todos los pacientes en prevención secundaria deberían recibir un tratamiento antiagregante. Un estudio europeo que realiza sucesivos cortes temporales sobre el grado de control de los factores de riesgo cardiovascular y el tratamiento recibido en pacientes en prevención secundaria

constata que la utilización de ácido acetilsalicílico (AAS) en estos pacientes alcanza un grado de utilización del 94 %¹. Es decir, parece que el uso de la antiagregación en prevención secundaria se ajusta a la evidencia existente.

Sin embargo, en prevención primaria existen incertidumbres sobre el balance riesgo-beneficio y han ido apareciendo evidencias a favor y en contra que van modificando las recomendaciones de las guías de práctica clínica, lo que favorece la heterogeneidad en el uso de AAS en estos pacientes, incluidos los pacientes con diabetes mellitus (DM). Así, en el estudio europeo EUROASPIRE III realizado en pacientes en prevención

primaria, el tratamiento antiagregante se había prescrito en el 22% de los pacientes de alto riesgo sin enfermedad cardiovascular y en el 28,2% de las personas con DM².

Un estudio más reciente, el *Canadian Community Health Survey*, que realizó un seguimiento entre 2005 y 2014 de 15.100 pacientes con DM, el 70% de los pacientes con diabetes en prevención secundaria y el 50% en prevención primaria recibían AAS³, sin cambios en el período de tiempo analizado. Estos datos no se modificaron a pesar de la publicación de una guía canadiense en 2008 sobre el tema. Tener un médico de familia y la edad avanzada del paciente se asociaron con un mayor uso de AAS. Otros determinantes significativos asociados de forma independiente con el uso de AAS fueron los ingresos, el índice de masa corporal, el tabaquismo, la situación de inmigración, el sexo y las enfermedades crónicas.

VÍAS DE ANTIAGREGACIÓN

Para conseguir antiagregar a un paciente por vía oral, se dispone de fármacos que actúan en tres vías diferentes:

- Los inhibidores de la síntesis de tromboxano: AAS, el más utilizado, y triflusal.
- Los inhibidores de la fosfodiesterasa: dipiridamol y cilostazol.
- Los inhibidores de la activación plaquetaria mediada por adenosín difosfato (ADP) y los inhibidores del receptor plaquetario P2Y12: ticlopidina, clopidogrel, prasugrel y ticagrelor.

En la Figura 1 se puede observar una representación esquemática de las principales dianas terapéuticas de la antiagregación en la plaqueta.

RECOMENDACIONES ACTUALES DE ANTIAGREGACIÓN

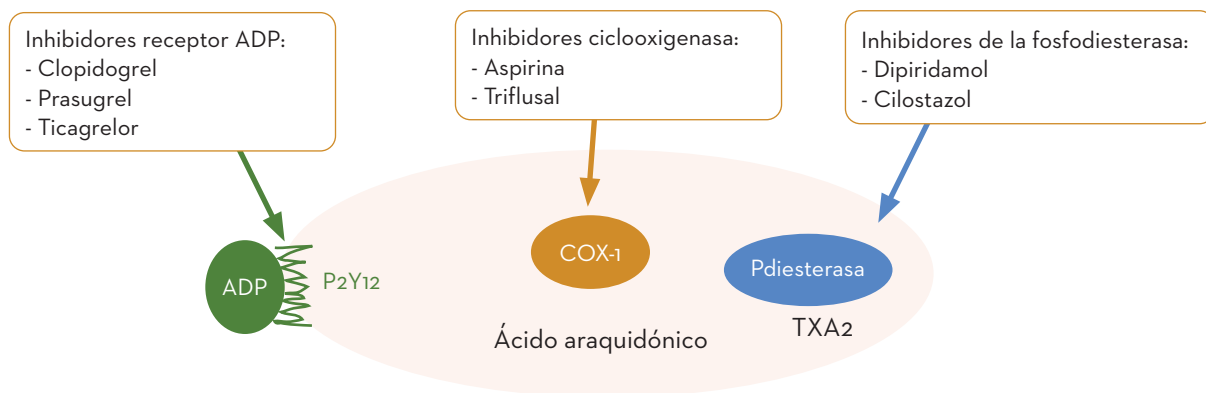
El Programa de Actividades Preventivas y Promoción de la Salud (PAPPS) de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC) revisa cada dos años las evidencias existentes en la prevención de los eventos vasculares y la mortalidad cardiovascular y por cualquier causa; sus últimas recomendaciones, del año 2020, se recogen en un documento similar al de otras guías de la misma sociedad⁴.

En pacientes con enfermedad cardiovascular previa (prevención secundaria), se recomienda el tratamiento antiagregante con AAS a dosis de 75-150 mg/día dado que produce una reducción significativa de los episodios vasculares y de la mortalidad cardiovascular y total (calidad de evidencia alta y recomendación fuerte a favor)⁵. El clopidogrel es la alternativa recomendada en pacientes con alergia o intolerancia al AAS (calidad de evidencia moderada y recomendación fuerte a favor)⁶.

En pacientes con ictus, se puede recomendar el tratamiento con AAS a dosis de 50-300 mg o también clopidogrel 75 mg, triflusal 300 mg o la combinación de AAS (25 mg) más dipiridamol (200 mg), 2 veces al día⁷.

En pacientes sin enfermedad cardiovascular previa (prevención primaria), los resultados son contradictorios. Analizando la población general y no solo las personas con diabetes mellitus, varios metaanálisis (8) han demostrado una reducción de un 12% de los eventos cardiovasculares (RRR de 0,51%, $p=0,0001$), en su mayoría debido a una reducción importante del infarto de miocardio no fatal. Al analizar según el sexo del paciente⁹, se observó que el AAS reduce significativamente el

Figura 1. Representación esquemática de las principales dianas terapéuticas de la antiagregación en la plaqueta.



ADP: adenosín difosfato; COX-1: ciclooxigenasa 1; Pdiesterasa: fosfodiesterasa; TXA2: tromboxano A2.

Fuente: Elaboración propia.

riesgo de infarto de miocardio en varones (hasta en un 43%), sin encontrar diferencias en mujeres, mientras que el AAS reducía el riesgo de ictus en mujeres en un 25% de manera significativa, sin encontrar diferencias en varones. Respecto a la mortalidad, no hay evidencia de que el AAS reduzca la mortalidad por enfermedad cardiovascular ni la mortalidad total en prevención primaria (RR: 0,94; IC del 95%: 0,88-1,00; $p=0,05$)¹⁰. Otro metaanálisis más reciente¹¹ confirma la falta de beneficio en la reducción de la mortalidad cardiovascular (RR: 0,94; IC del 95%: 0,83-1,05). Este mismo estudio sí demostró una reducción significativa de infarto de miocardio (RR: 0,85; IC del 95%: 0,73-0,99) y de ictus isquémico (RR: 0,81; IC del 95%: 0,76-0,87), pero con un incremento de un 43% de la incidencia de hemorragias graves (RR: 1,43; IC del 95%: 1,30-1,56).

La falta de directrices o guías específicas para las personas mayores de 75 años cuestionan el uso de AAS teniendo en cuenta la vulnerabilidad específica de este grupo de edad a las hemorragias graves.

Ácido acetilsalicílico y diabetes mellitus

En pacientes con DM y enfermedad cardiovascular previa (prevención secundaria), las recomendaciones son las mismas que las descritas anteriormente para la población general.

En pacientes con DM sin enfermedad cardiovascular previa (prevención primaria) los estudios no mostraron un efecto protector significativo del AAS en la prevención de eventos cardiovasculares ni en la reducción de la mortalidad, por causas cardiovasculares o por todas las causas. Los metaanálisis

realizados no muestran una reducción significativa de esas variables y debe interpretarse como falta de beneficio¹². No existen estudios más recientes cuyos resultados obliguen a modificar esa recomendación.

En la Tabla 1 se resumen las recomendaciones actuales de antiagregación en pacientes con diabetes. Y en la Tabla 2 encontramos la traducción clínica de los beneficios del tratamiento antiagregante en estos pacientes.

Ácido acetilsalicílico e insuficiencia renal

Muchos pacientes con DM padecen, además, afectación de la función renal. Solo el 45% de estos pacientes presentan una función renal A1G1 o A1G2, que son los que no tienen albuminuria y cuyo filtrado glomerular es mayor de 60 (ml/min/1,73 m²). Por tanto, el 55% presentan algún grado de disfunción o enfermedad renal crónica.

En el estudio *Hypertension Optimal Treatment* (HOT)¹³ se observó que el beneficio del AAS era mayor en pacientes con hipertensión y enfermedad renal crónica, y todavía con mayor beneficio en los pacientes con un filtrado glomerular menor o igual a 45 ml/min/1,73 m²(¹⁴).

Un metaanálisis¹⁵ sobre el uso de antiagregantes en pacientes con ERC analizó el efecto del AAS en el contexto de un síndrome coronario agudo y también en pacientes con enfermedad coronaria estable o pacientes de alto riesgo. Concretamente, en este último grupo se observó una reducción significativa del infarto de miocardio fatal o no fatal, no así del ictus o la mortalidad cardiovascular o por todas las causas, con un

Tabla 1. Resumen de las recomendaciones actuales de antiagregación en pacientes con diabetes.

Antiagregación con aspirina en pacientes con DM y antecedentes de ictus o síndrome coronario

En general, en ausencia de enfermedad vascular previa, no se recomienda la antiagregación para reducir la enfermedad cardiovascular ya que sería a expensas de un aumento de los sangrados, sin un beneficio neto en la reducción de la mortalidad. En casos de riesgo cardiovascular elevado se puede plantear la posibilidad de tratamiento con aspirina a bajas dosis tras ofrecer la información adecuada al paciente.

Antiagregación doble con aspirina y un inhibidor del P2Y12 durante un año tras un síndrome coronario agudo. A partir del año, se debe mantener aspirina y retirar el inhibidor del P2Y12.

Anticoagulación en pacientes con DM2 y fibrilación auricular

En pacientes con DM2, fibrilación auricular y síndrome coronario agudo: tratamiento combinado con un anticoagulante directo, AAS y un inhibidor de ADP durante 7-30 días, seguido de anticoagulante e inhibidor de ADP durante 6-12 meses y posterior anticoagulación oral sin antiagregación.

AAS: ácido acetilsalicílico; ADP: adenosín difosfato.

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 2. Traducción clínica de los beneficios del tratamiento antiagregante.

Escenario	Evento	NNT/NNH	Comentario
AAS en prevención primaria	MACE	NNT = 111	Tratando a 111 pacientes con DM con AAS > 12 meses se evita un infarto, ictus o mortalidad cardiovascular.
AAS en prevención primaria	Mortalidad cardiovascular	NNT = 1554	Tratando con AAS a 1.554 pacientes con DM > 12 meses se evita una muerte cardiovascular.
AAS en prevención primaria	Hemorragia	NNH = 134	Tratando con AAS a 134 pacientes con DM > 12 meses se causa una hemorragia grave.
AAS en prevención secundaria	MACE	NNT = 67	Tratando con AAS a 67 pacientes con DM durante 12 meses se evita un infarto, ictus o una muerte cardiovascular.

AAS: ácido acetilsalicílico; MACE: evento cardíaco agudo mayor (del inglés, *Major Acute Cardiac Event*); NNH: número necesario para dañar (del inglés, *Number Needed to Harm*); NNT: número necesario para tratar (del inglés, *Number Needed to Treat*).

Fuente: Datos de prevención primaria tomados de Masson *et al.* (Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. 2022;16:102391), los datos de prevención secundaria están tomados de ATT Collaboration (Lancet 2009;373:1849-1860).

aumento de las hemorragias menores. Los resultados fueron inciertos por la baja calidad de los estudios incluidos. Según este estudio, por cada 1.000 personas con filtrado glomerular menor de 45 ml/min/1,73 m², tratadas durante 3,8 años con AAS, se evitarán 76 eventos cardiovasculares mayores y 54 muertes por todas las causas, mientras que se producirá un exceso de 27 hemorragias mayores. En una reciente revisión¹⁶ de la Colaboración Cochrane se concluye que los antiagregantes plaquetarios probablemente redujeron el infarto de miocardio, pero con un aumento de las hemorragias mayores, y no parecen reducir la muerte por todas las causas o la muerte cardiovascular ni en las personas con enfermedad renal crónica en general, ni en los pacientes en programa de diálisis¹⁷.

Doble antiagregación

En todos los pacientes tratados mediante revascularización coronaria se recomienda el tratamiento con AAS de forma crónica, variando la estrategia de la doble antiagregación en función del tipo de patología, las características del paciente y el tipo de intervención realizada¹⁸⁻²⁰. En general se recomiendan 6 meses de doble antiagregación con AAS 75-100 mg/día más un inhibidor del receptor P2Y12, en concreto, clopidogrel 75 mg/día, independientemente del tipo de *stent* implantado. Para la prescripción de la doble antiagregación es importante valorar el riesgo de sangrado del paciente mediante la escala HAS-BLED²¹.

En los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST (SCASEST) se recomienda doble antiagregación durante 1 año con AAS 75-100 mg más un inhibidor del receptor plaquetario P2Y12: ticagrelor 90 mg/12 h, en pacientes con un moderado o alto riesgo isquémico, o prasugrel 10 mg/día,

en los pacientes con anatomía coronaria conocida tratados con angioplastia. En los pacientes que no toleren algunos de estos dos fármacos o estén contraindicados, se recomienda el uso de clopidogrel 75 mg/día, así como en aquellos que requieran además un anticoagulante oral (triple terapia). En los pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del ST (IAM-CEST) se recomienda doble antiagregación durante 1 año con AAS 75-100 mg/día más un inhibidor del receptor plaquetario P2Y12: clopidogrel, ticagrelor o prasugrel, indistintamente²².

La recomendación de la duración de la antiagregación se apoya en el metaanálisis de Navarese *et al.*²³ que revisaron 10 ensayos clínicos (n = 32.287 pacientes), mostrando que, en comparación con una duración estándar de 12 meses, la doble antiagregación a corto plazo (< 12 meses) tras la implantación de un *stent* liberador de fármacos produce una reducción de las hemorragias sin un aumento aparente de las complicaciones isquémicas, y podría considerarse para la mayoría de los pacientes. En pacientes seleccionados con bajo riesgo de hemorragia y muy alto riesgo isquémico, podría considerarse doble antiagregación prolongada (>12 meses).

En los pacientes sometidos a cirugía (bypass coronario) también se recomienda la doble antiagregación, pues se ha probado su eficacia en reducir el riesgo isquémico con independencia de la forma de revascularización.

Doble antiagregación en pacientes con enfermedad cardiovascular crónica estable

No se recomienda la doble antiagregación en los pacientes con enfermedad cardiovascular crónica estable, ya sea coronaria o

de otra localización. El estudio de Bhatt *et al.*²⁴, comparando el uso de clopidogrel más AAS vs. AAS solo, el uso de AAS de manera aislada no ha demostrado mayor capacidad preventiva de reducción de eventos. Se asignaron aleatoriamente 15.603 pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente evidente o con múltiples factores de riesgo en dos ramas: un grupo recibió clopidogrel (75 mg al día) más dosis bajas de aspirina (75 a 162 mg al día) y el otro grupo placebo más dosis bajas de aspirina, y se les hizo un seguimiento durante una mediana de 28 meses. El criterio de valoración del objetivo primario con relación a la eficacia fue una combinación de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o muerte por causas cardiovasculares. Hubo un probable beneficio con el tratamiento con clopidogrel en pacientes con aterotrombosis sintomática y un probable perjuicio en pacientes con múltiples factores de riesgo. En general, el clopidogrel más aspirina no fue significativamente más eficaz que la aspirina sola en la reducción de la tasa de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o muerte por causas cardiovasculares.

El estudio PEGASUS-TIMI 54²⁵, realizado en pacientes con antecedentes de síndrome coronario agudo, pero en fase estable, una vez finalizado el primer año de seguimiento, demostró que una estrategia de doble antiagregación con dosis bajas de AAS y de ticagrelor (100 y 60 mg, respectivamente) se asociaba con una reducción del evento combinado de muerte cardiovascular, infarto de miocardio e ictus, una vez más a expensas de un incremento de la incidencia de hemorragias. En este estudio había una representación importante de pacientes con diabetes, y por ello se recomienda la adopción de esta estrategia para pacientes con cardiopatía isquémica crónica y alto riesgo cardiovascular.

En los pacientes cuya revascularización fue realizada mediante cirugía (bypass coronario), se recomienda AAS a dosis bajas de forma indefinida, o el clopidogrel en caso de intolerancia al AAS.

Enfermedad coronaria estable y fibrilación auricular

Los pacientes con diabetes con enfermedad coronaria en fase estable, o síndrome coronario crónico, se deben tratar con anticoagulación oral mantenida. Se pueden beneficiar de la combinación de tratamiento anticoagulante y antiagregante plaquetario en caso de haberse sometido a un procedimiento de revascularización coronaria. Pero la revascularización es un procedimiento poco empleado en los pacientes crónicos estables y, cuando se da el caso, se siguen las recomendaciones comentadas para los pacientes con síndrome coronario agudo.

Es importante recordar que el régimen de tratamiento no va a variar con el patrón temporal de la arritmia, ya que tienen igual indicación de anticoagulación todos los pacientes con diabetes con enfermedad coronaria asociada y fibrilación auricular, ya sea paroxística, persistente o permanente.

Síndrome coronario agudo y fibrilación auricular

Se recomienda que reciban tratamiento concomitante anticoagulante y antiagregante entre 6 y 12 meses. En general se recomienda la combinación de un inhibidor del receptor plaquetario P2Y12 (clopidogrel), con un anticoagulante oral de acción directa (dabigatrán 110 mg/12 h, rivaroxabán 15 mg/día, apixabán 5 mg/12 h o edoxabán 60 mg/día). Este tratamiento debe acompañarse al inicio de AAS 75-100 mg/día durante un período que oscila entre una semana y un mes, en función del balance entre el riesgo trombótico y el hemorrágico del paciente.

EFFECTOS ADVERSOS: HEMORRAGIAS

En el metaanálisis de Baigent *et al.*⁵ se llevaron a cabo análisis de eventos vasculares graves (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o muerte vascular) y hemorragias mayores en seis ensayos de prevención primaria (95.000 individuos de riesgo bajo, 660.000 personas-año, 3.554 eventos vasculares graves) y 16 ensayos de prevención secundaria (17.000 individuos de alto riesgo, 43.000 personas-año, 3.306 eventos vasculares graves). En prevención primaria, los pacientes que recibieron tratamiento con AAS presentaron un aumento de las hemorragias gastrointestinales y extracraneales (0,10% frente a 0,07% al año, $p < 0,0001$), y los principales factores de riesgo para enfermedad coronaria fueron también los factores de riesgo de aparición de hemorragia. Puede concluirse que, si bien tanto en los ensayos de prevención primaria como en los de prevención secundaria las reducciones proporcionales en el conjunto de todos los eventos vasculares graves parecían similares para hombres y mujeres, en prevención primaria la incidencia de hemorragia desbalancea el riesgo/beneficio como para recomendar su uso de forma generalizada.

En otro metaanálisis²⁶ realizado en prevención primaria, se incluyeron nueve ensayos controlados aleatorios con 100.076 participantes. El AAS redujo la mortalidad por todas las causas (RR: 0,94; IC del 95%: 0,88-1,00), el infarto de miocardio (RR: 0,83; IC del 95%: 0,69-1,00), el ictus isquémico (RR: 0,86; IC del 95%: 0,75-0,8) y la combinación

de infarto de miocardio, ictus o muerte cardiovascular (RR: 0,88; IC del 95 %: 0,83-0,94), pero no redujo la mortalidad cardiovascular (RR: 0,96; IC del 95 %: 0,84-1,09). La aspirina aumentó el riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico (RR: 1,36; IC del 95 %: 1,01-1,82), de hemorragia grave (RR: 1,66; IC del 95 %: 1,41-1,95) y de hemorragia gastrointestinal (RR: 1,37; IC del 95 %: 1,15-1,62).

En pacientes con diabetes mellitus en prevención primaria, un metaanálisis²⁷ incluyó siete ensayos aleatorios. Dos estudios incluyeron exclusivamente a pacientes con diabetes, mientras que los cinco estudios restantes incluyeron a pacientes con diabetes como subgrupo. En general, el AAS se asoció con una reducción no significativa de la tasa de riesgo de eventos cardiovasculares mayores en comparación con el control (HR = 0,89; IC del 95 %: 0,70-1,13; $p = 0,33$). Del mismo modo, hubo una reducción no significativa de la tasa de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, mortalidad cardiovascular y mortalidad por cualquier causa. El riesgo de hemorragia grave aumentó de forma no significativa con la aspirina en comparación con el control (RR: 3,02; IC del 95 %: 0,48-18,86; $p = 0,24$).

En un esfuerzo por equilibrar los riesgos y los beneficios del AAS, las directrices internacionales sobre prevención primaria

de enfermedades cardiovasculares han recomendado normalmente AAS solo cuando existe un riesgo sustancial de eventos cardiovasculares a 10 años. Sin embargo, en 2018, tres grandes ensayos clínicos aleatorios sobre AAS para la prevención primaria de enfermedades cardiovasculares mostraron poco o ningún beneficio e incluso han sugerido un daño neto²⁸.

PROTECCIÓN GÁSTRICA

Se recomienda la prescripción de inhibidores de la bomba de protones (IBP) a todos los pacientes que reciben doble antiagregación, y también a los que reciben solo AAS con un riesgo de hemorragia gastrointestinal alto (escala HAS-BLED).

En los pacientes que reciben un tratamiento antiplaquetario basado en el AAS sin el uso rutinario de IBP, el riesgo a largo plazo de hemorragia mayor está incrementado y es más sostenido en los pacientes de edad avanzada que en los más jóvenes, con un riesgo importante de hemorragia gastrointestinal superior grave²⁹. Dado que la mitad de las hemorragias mayores en pacientes de 75 años o más fueron gastrointestinales superiores, el número de pacientes necesario a tratar para evitar una hemorragia con el uso rutinario de IBP es bajo, y debería fomentarse la coprescripción de AAS e IBP en este grupo de edad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U; EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2009 Apr;16(2):121-37.
2. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Reiner Z, Keil U; EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE III. Management of cardiovascular risk factors in asymptomatic high-risk patients in general practice: cross-sectional survey in 12 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2010 Oct;17(5):530-40.
3. Seng Bong Ing N, Amoud R, Gamble JM, Alsabbagh MW. Trends and Determinants of Self-reported Aspirin Use Among Patients With Diabetes Stratified by Presence and Risk of Cardiovascular Diseases: A Repeated Pan-Canadian Cross-sectional Study. *Can J Diabetes.* 2021 Dec 30;S1499-2671(21)00464-0.
4. Orozco-Beltrán D, Brotons Cuixart C, Alemán Sánchez JJ, Banegas Banegas JR, Cebrián-Cuenca AM, Gil Guillen VF, Martín Rioboó E, Navarro Pérez J. Recomendaciones preventivas cardiovasculares. Actualización PAPPs 2020 [Cardiovascular preventive recommendations. PAPPs 2020 update]. *Aten Primaria.* 2020 Nov;52 Suppl 2(Suppl 2):5-31.
5. 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 May 30;373(9678):1849-60.
6. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet.* 1996 Nov 16;348(9038):1329-39.

7. Fuentes B, Gállego J, Gil-Núñez A, Morales A, Purroy F, Roquer J, et al; Committee of the Cerebrovascular Diseases Study Group of The Spanish Neurological. Guidelines for the preventive treatment of ischaemic stroke and TIA (II). Recommendations according to aetiological sub-type. *Neurologia*. 2014 Apr;29(3):168-83.
8. Sutcliffe P, Connock M, Gurung T, Freeman K, Johnson S, Kandala NB, et al. Aspirin for prophylactic use in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: a systematic review and overview of reviews. *Health Technol Assess*. 2013 Sep;17(43):1-253.
9. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF, Pellegrini F, Graziano G, Tognoni G, Nicolucci A. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009 Nov 6;339:b4531.
10. Raju N, Sobieraj-Teague M, Hirsh J, O'Donnell M, Eikelboom J. Effect of aspirin on mortality in the primary prevention of cardiovascular disease. *Am J Med*. 2011;124:621-9.
11. Zheng SL, Roddick AJ. Association of Aspirin Use for Primary Prevention With Cardiovascular Events and Bleeding Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2019 Jan 22;321(3):277-287.
12. Butalia S, Leung AA, Ghali WA, Rabi DM. Aspirin effect on the incidence of major adverse cardiovascular events in patients with diabetes mellitus: a systematic review and metaanalysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2011;10:25.
13. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet*. 1998 Jun 13;351(9118):1755-62.
14. Jardine MJ, Ninomiya T, Perkovic V, Cass A, Turnbull F, Gallagher MP, et al. Aspirin is beneficial in hypertensive patients with chronic kidney disease: a post-hoc subgroup analysis of a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Sep 14;56(12):956-65.
15. Palmer SC, di Micco L, Razavian M, Craig JC, Perkovic V, Pellegrini H, et al. Effects of antiplatelet therapy on mortality and cardiovascular and bleeding outcomes in persons with chronic kidney disease: A systematic review and metaanalysis. *Ann Intern Med*. 2012;156:445-59.
16. Natale P, Palmer SC, Saglimbene VM, Ruospo M, Razavian M, Craig JC, Jardine MJ, Webster AC, Strippoli GF. Antiplatelet agents for chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 Feb 28;2(2):CD008834.
17. Pallikadavath S, Ashton L, Brunskill NJ, Burton JO, Gray LJ, Major RW. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2022 Feb 3;28(17):1953-1960.
18. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014 Oct 1;35(37):2541-619 .
19. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021 Apr 7;42(14):1289-1367. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 May 14;42(19):1908. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 May 14;42(19):1925. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 May 13.
20. Barbato E, Mehilli J, Sibbing D, Siontis GCM, Collet JP, Thiele H; ESC Scientific Document Group. Questions and answers on antithrombotic therapy and revascularization strategies in non-ST-elevation acute coronary syndrome (NSTE-ACS): a companion document of the 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021 Apr 7;42(14):1368-1378.
21. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138(5):1093-1100.
22. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, et al; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018 Jan 7;39(2):119-177.
23. Navarese EP, Andreotti F, Schulze V, Kołodziejczak M, Buffon A, Brouwer M, et al. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with drug eluting stents: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2015 Apr 16;350:h1618.
24. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006 Apr 20;354(16):1706-17.
25. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, et al.; PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015 May 7;372(19):1791-800.
26. Raju N, Sobieraj-Teague M, Hirsh J, O'Donnell M, Eikelboom J. Effect of aspirin on mortality in the primary prevention of cardiovascular disease. *Am J Med*. 2011 Jul;124(7):621-9.
27. Stavrakis S, Stoner JA, Azar M, Wayangankar S, Thadani U. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients with diabetes: a meta-analysis. *Am J Med Sci*. 2011 Jan;341(1):1-9.
28. Li L, Geraghty OC, Mehta Z, Rothwell PM. Oxford Vascular Study. Age-specific risks, severity, time course, and outcome of bleeding on long-term antiplatelet treatment after vascular events: a population-based cohort study. *Lancet*. 2017 Jul 29;390(10093):490-499.
29. Raber I, McCarthy CP, Vaduganathan M, et al. The rise and fall of aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease. *Lancet* 2019;393(10186):2155-2167.