

Avances en Ciencia, Salud y Medicina

Órgano Oficial de Difusión de los Servicios de Salud de Oaxaca

Enero - Marzo 2021

Vol. 8 Núm. 1

Aterotrombosis: la importancia del tratamiento antiplaquetario.

Majluf-Cruz Abraham¹¹Unidad de Investigación Médica en Trombosis, Hemostasia y Aterogénesis, IMSS, Ciudad de México.

Correspondencia

Dr. Abraham Majluf Cruz
Unidad de Investigación Médica en Trombosis, Hemostasia y
Aterogénesis.
Hospital General Regional "Dr. Carlos Macgregor Sánchez
Navarro", IMSS.
Gabriel Mancera No. 222, Col. Del Valle; CP 03103.
Ciudad de México.
Teléfono: 55 54 57 57 31
Correo: amajlufc@gmail.com

Detalles del artículo

Recibido: 5-diciembre-2020
Aceptado: 15-enero-2021

Cómo citar este artículo

Majluf-Cruz A. Aterotrombosis: la importancia del tratamiento antiplaquetario. *Avan C Salud Med* 2021; 8 (1):25-32.

Atherothrombosis: the importance of antiplatelet therapy.

Abstract

Atherothrombosis, the most important manifestation of atherosclerosis, includes coronary artery disease, ischemic cerebrovascular disease, and peripheral arterial disease. Atherothrombosis is one of the pathologies with the greatest current relevance due to its impact on morbidity and mortality and the resources it consumes. The pharmacological treatment with the greatest impact on the disease is the antiplatelet. The inflammatory theory explains the appearance of atherosclerosis and in it, platelets have an important pathophysiological role since almost all atherothrombotic risk factors are related to increased platelet activity. The clinical manifestations depend on the behavior of the thrombus. Since almost all risk factors are associated with platelet hyperactivity, antiplatelets are a cornerstone of long-term treatment and prophylaxis. Dipyridamole has practically no clinical utility at present. Clopidogrel is the first alternative to acetylsalicylic acid. This is the most widely used antiplatelet in primary or secondary prevention. It clearly benefits subjects with atherothrombotic risk and reduces the risk of subsequent ischemic events. The suggested dose is 75 to 150 mg / day. The most specific drugs capable of acting on the final platelet physiological pathways will be the antiplatelets of the future.

Keywords: Aspirin, Atherothrombosis, Secondary Prevention, Platelet Aggregation Inhibitors, Clopidogrel, Dipyridamole.

Resumen.

La aterotrombosis, manifestación más importante de la aterosclerosis, incluye a la enfermedad coronaria, la enfermedad vascular cerebral isquémica y la enfermedad arterial periférica. La aterotrombosis es una de las patologías con mayor relevancia actual por su impacto en la morbimortalidad y por los recursos que consume. El tratamiento farmacológico de más impacto sobre la enfermedad es el antiplaquetario. La teoría inflamatoria explica la aparición de la aterosclerosis y en ella, las plaquetas tienen un rol fisiopatológico importante ya que casi todos los factores de riesgo aterotrombótico se relacionan con aumento de la actividad plaquetaria. Del comportamiento del trombo dependen las manifestaciones clínicas. Ya que casi todos los factores de riesgo se asocian con hiperactividad plaquetaria, los antiplaquetarios son piedra angular del tratamiento y profilaxis a largo plazo.

El dipiridamol tiene utilidad clínica prácticamente nula en la actualidad. El clopidogrel es la primera alternativa al ácido acetil salicílico. Éste es el antiplaquetario más utilizado en prevención primaria o secundaria. Beneficia netamente a sujetos con riesgo aterotrombótico y disminuye el riesgo de eventos isquémicos subsecuentes. La dosis sugerida es de 75 a 150 mg/día. Los medicamentos más específicos capaces de actuar sobre las vías fisiológicas plaquetarias finales serán los antiplaquetarios del futuro.

Palabras clave. Ácido Acetil Salicílico, Aterotrombosis, Prevención Secundaria, Antiplaquetarios, Clopidogrel, Dipiridamol.

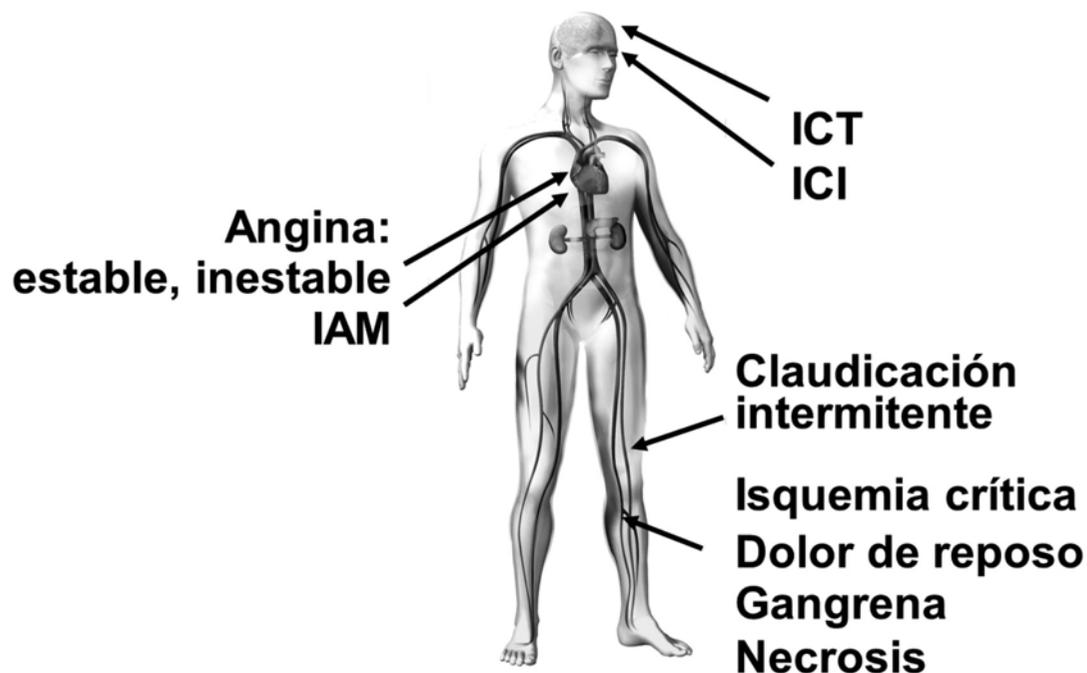
Introducción

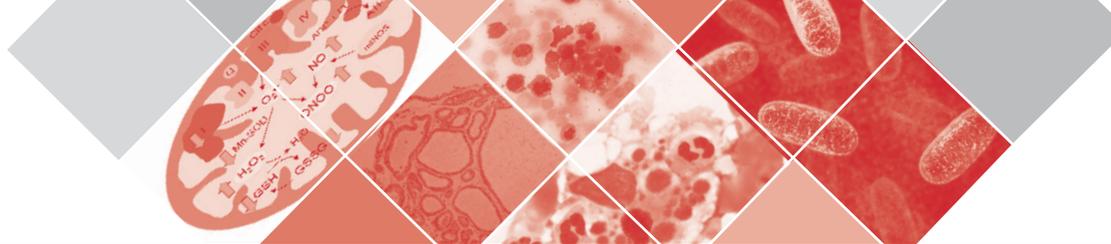
La aterotrombosis es la manifestación más importante de la aterosclerosis. Las consecuencias clínicas de la aterotrombosis son patologías diversas que afectan a diferentes órganos clave: enfermedad coronaria (EC), enfermedad vascular cerebral isquémica (EVCI) y enfermedad arterial periférica (EAP) ^{1,2} (Fig. 1). Aterotrombosis no es otra cosa más que la formación de una placa de ateroma la cual se rompe, permitiendo la formación de un trombo en su superficie (Fig. 2). El resultado es la oclusión crónica o aguda de la arteria afectada. La formación de la placa de ateroma inicia desde la formación del feto, pero se hace clínicamente evidente cerca de los 20 años de edad. En la actualidad, la aterotrombosis se hace cada vez más evidente clínicamente en jóvenes. Las manifestaciones clí-

nicas más frecuentes e importantes de la aterotrombosis son el infarto agudo de miocardio (IAM) y el infarto cerebral, primera y tercera causas de muerte en el mundo, respectivamente (Figura 1).

La placa de aterotrombosis se forma al conjuero de diversos factores de riesgo los cuales actúan a lo largo de la vida del paciente (Fig. 3).^{2,3} Por lo tanto, la prevención de la aterotrombosis incluye la de la aterosclerosis, así como de la trombosis. La prevención aterotrombótica puede clasificarse en dos tipos: primaria (la que se indica en un individuo sin historia de isquemia), y secundaria (cuando existen antecedentes isquémicos y se necesita prevenir otro evento más). La prevención primaria incluye medidas generales como dieta, ejercicio, disminución en la ingesta de colesterol y del peso corporal, control de las enfermedades

Figura 1. Manifestaciones clínicas más frecuentes de la aterotrombosis. ICT: isquemia cerebral transitoria; ICI: infarto cerebral isquémico; IAM. Infarto agudo de miocardio.





coexistentes (hipertensión, diabetes mellitus, dislipidemia, entre otras), y por supuesto, el abandono del tabaquismo. La terapia farmacológica tiene dos objetivos, disminuir o enlentecer el tamaño de las placas de ateroma y prevenir la formación del trombo; para ello se utilizan estatinas y antiplaquetarios. La prevención secundaria emplea también medidas primarias pero el tratamiento farmacológico y quirúrgico tienen un papel más amplio. Aunque el tratamiento con procedimientos de revascularización o cirugía ha logrado avances notables en los últimos años, tienen indicaciones específicas y no son accesibles a la mayor parte de la población. Sin duda, el tratamiento farmacológico de más impacto sobre la enfermedad aterotrombótica es el antiplaquetario.

Aterosclerosis

Es un conjunto muy complejo de fenómenos que culminan en la formación de placas de ateroma. Diversas teorías explican su generación, pero en todas, la colección de lípidos y material celular en la pared del vaso es crucial. Además, la teoría trombogénica sugiere que el crecimiento de la placa depende también, al menos parcialmente, de trombos murales que se generan sobre el endote-

lio disfuncional o dañado. La lesión ateromatosa inicial se transforma en una placa lipídica-fibrosa por endotelización de la pared vascular; la repetición del proceso formará, eventualmente, una placa de ateroma formal (Fig. 2). La teoría de la acumulación de lípidos indica que el ateroma se forma por el depósito subendotelial persistente de lípidos. La acumulación de lípidos genera fenómenos inflamatorios y el consecuente crecimiento de la placa de ateroma. La teoría inflamatoria unifica a las dos anteriores ⁴. De acuerdo a ésta, un estímulo inflamatorio inicia o aumenta la disfunción endotelial permitiendo la infiltración subendotelial por monocitos y plaquetas. Se desconoce el estímulo nocivo inicial, aunque pudiera ser la hipertensión arterial sistémica o el tabaquismo, por ejemplo. Cualquiera que sea el primer estímulo, la vía común parece una respuesta inflamatoria múltiple, como la producción de citoquinas que alteran el endotelio e inducen la expresión de adhesinas y activación monocítica. Simultáneamente, las plaquetas invaden la lesión y secretan factores de crecimiento celular que promueven hiperplasia de las células del ambiente de la placa incluyendo fibroblastos y células musculares lisas.

Figura 2. Desarrollo temporal de la aterotrombosis. Se muestran los cambios aterotrombóticos dependientes de la edad. Note las diferentes fases de la evolución de una placa aterosclerótica hasta llegar a su complicación final, la aterotrombosis. IAM: infarto agudo de miocardio; ICI: infarto cerebral isquémico; ICMsIs: isquemia crítica de miembros inferiores.

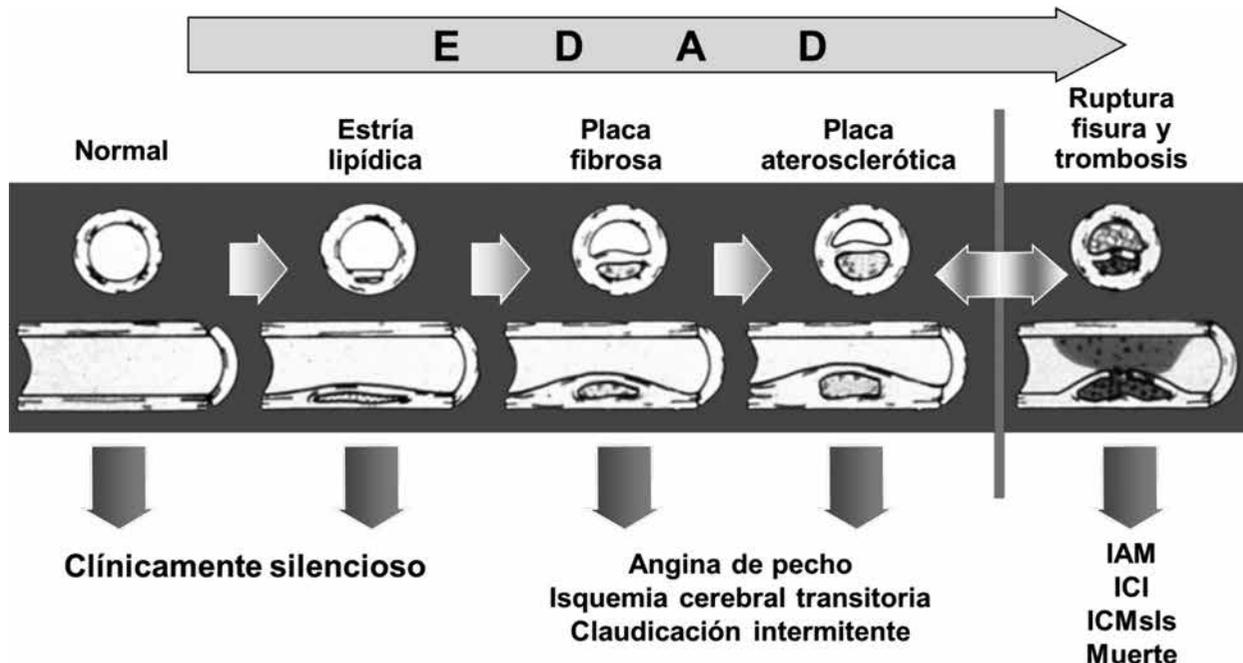
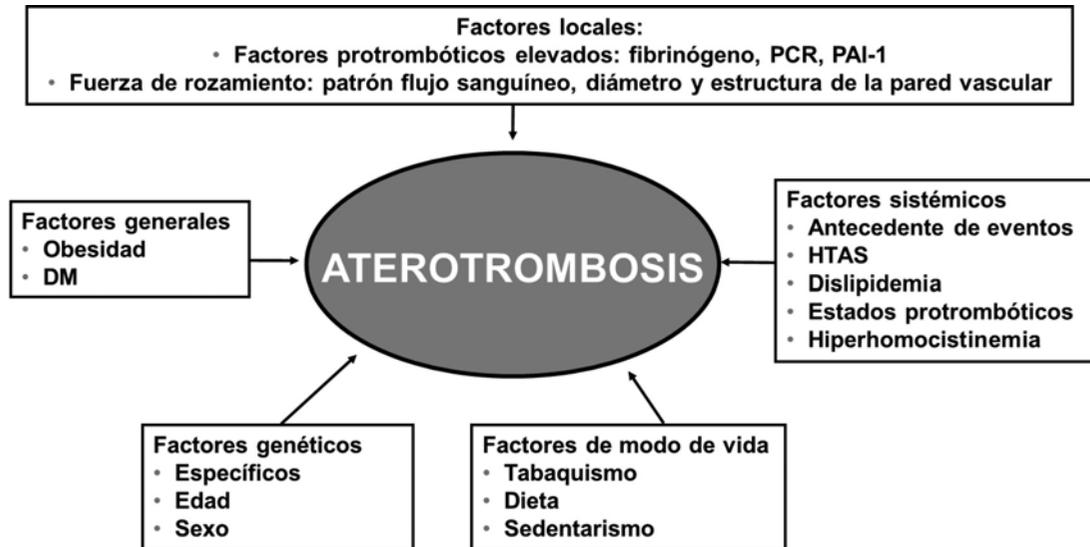


Figura 3. Los factores de riesgo aterotrombótico. La formación de la aterotrombosis es el resultado de múltiples tipos de factores de riesgo que se suman a lo largo de la vida de los pacientes. Se muestra una clasificación de estos factores. PCR: proteína C reactiva; PAI-1: inhibidor del activador tisular del plasminógeno tipo 1; DM: diabetes mellitus; HTAS: hipertensión arterial sistémica.



Enfermedades aterotrombóticas

En las últimas décadas, en países de todos los estratos económicos, se registró una disminución de la mortalidad lo cual se traduce en un aumento de la esperanza de vida. Las modificaciones en el comportamiento epidemiológico de las defunciones y el envejecimiento de la población muestran que hoy, las enfermedades no transmisibles constituyen problemas torales para la salud ya que generan efectos negativos graves como inactividad física y laboral, consumo de los servicios de salud y deterioro de la calidad de vida. Se les considera además como las principales causas de muerte lo cual genera un mayor uso de recursos para su tratamiento.

Se estima que, dentro de las enfermedades no transmisibles, la enfermedad aterotrombótica constituye en el mundo la primera causa de muerte y de años potenciales de vida perdidos. Según la Organización Mundial de la Salud, esta enfermedad es responsable de 17.9 millones de muertes anuales en el mundo (29.82% de la mortalidad total mundial), la cual va seguida del cáncer (9.0 millones de muertes por año), las enfermedades respiratorias (3.9 millones) y la diabetes (1.6 millones de muertes/año).¹ En México, de acuerdo con la información del Sistema Nacional de Salud, cada año se registran 96,000 muertes por enfermedades aterotrombóticas lo cual nos enseña que

nuestro país no es ajeno a la problemática generada por estas patologías.⁵

Sin duda, la aterotrombosis constituye una de las patologías de relevancia alta no sólo por su impacto en la morbimortalidad general sino también por los recursos invertidos cada día en su prevención, manejo y rehabilitación. En algunos países desarrollados, la prevalencia e incidencia de eventos aterotrombóticos disminuyó en las últimas décadas debido a los programas para su prevención y el manejo temprano acoplados a estrategias que giran en torno a la prevención.⁶

El trombo en la aterotrombosis

Casi todos los factores de riesgo aterotrombótico se relacionan con aumento de la actividad plaquetaria y la enfermedad arterial oclusiva se caracteriza por un aumento en el porcentaje de plaquetas activadas circulantes y en la activación plaquetaria espontánea.⁷ Las plaquetas activadas en estas entidades se diseminan más rápido que las plaquetas activadas de sujetos sanos. Este patrón de diseminación es una traducción del aumento en la adhesividad plaquetaria.⁸ En ciertas condiciones especiales, existe un aumento en la activación plaquetaria espontánea.⁷ Las plaquetas activadas en estas entidades tienen una eficiencia funcional más alta y rápida que las plaquetas activadas de sujetos sanos.

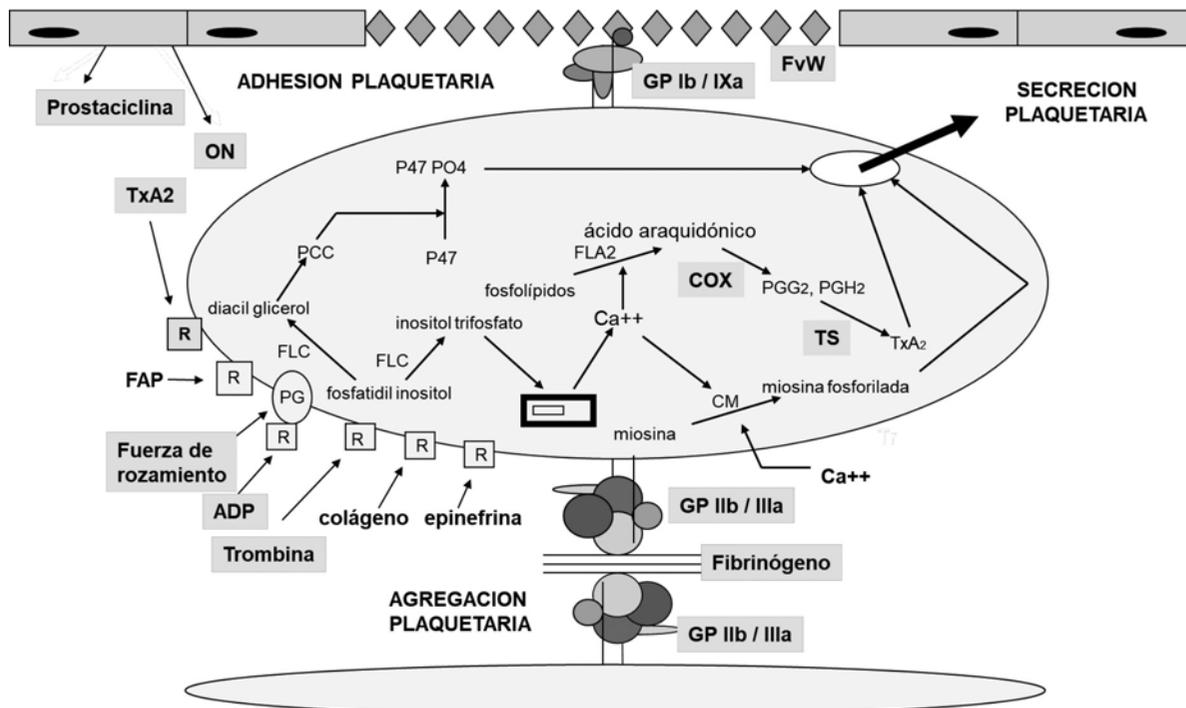
La aterotrombosis, independientemente de la región en donde se localice, tiene una vía fisiopatológica común: ruptura de la placa ---> activación plaquetaria ---> trombosis. Aunque una gran cantidad de factores influyen en la génesis, crecimiento y complicación de la placa de ateroma, el evento agudo desencadenante de la oclusión arterial casi siempre está relacionado con la formación del trombo plaquetario. Del comportamiento ulterior del trombo dependen las manifestaciones clínicas. Si el trombo crece rápidamente haciendo fenómeno de válvula sobre el flujo coronario, aparece una angina inestable. El IAM puede aparecer en cualquier momento a partir de una angina inestable y cualquier IAM puede evolucionar como angina inestable. Este trombo es plaquetario por lo que los antiplaquetarios limitan, efectivamente y con mucha frecuencia, la aparición y/o propagación del trombo.

En la génesis de los trombos arteriales, la plaqueta tiene un papel protagónico ya que sabemos que los trombos arteriales están formados esencialmente por plaquetas.

Tratamiento con antiplaquetarios

A partir de mediados del Siglo XX, se desarrollaron varios antiplaquetarios con diversas ventajas y desventajas los cuales fueron capaces de ampliar el potencial terapéutico dirigido a combatir la aterotrombosis (Fig. 4). Ya que casi todos los bien conocidos factores de riesgo aterogénico guardan una relación estrecha con un aumento en la actividad plaquetaria, la búsqueda de medicamentos que interfieran con la función plaquetaria y la subsecuente prevención de eventos trombóticos es motivo de investigación desde hace décadas. Los antiplaquetarios son la piedra angular del tratamiento y profilaxis a largo plazo de las trombosis

Figura 4. Se muestra un esquema muy simplificado de la fisiología plaquetaria. Para motivos de esta revisión, en verde se muestran los sitios donde se han producido fármacos con la intención de interferir con la activación plaquetaria. Aunque parecen muchas alternativas, en la actualidad sólo quedan útiles algunos de estos fármacos. El AAS ejerce su efecto antiplaquetario al inhibir a la ciclooxigenasa (COX) plaquetaria, tal y como se muestra en la figura. El otro grupo de fármacos empleados hasta hoy localizan su efecto al inhibir al receptor plaquetario para el adenosín difosfato (ADP). Estos son los dos grupos de antiplaquetarios que tienen las indicaciones más importantes en nuestros días para los pacientes con historia de eventos aterotrombóticos.



arterial. En efecto, la terapia antiplaquetaria es muy efectiva en la prevención crónica de la trombosis en pacientes con riesgo alto de enfermedad aterotrombótica. El medicamento más utilizado en el mundo es el AAS, el primer antiplaquetario descrito en la medicina.

Dipiridamol. Se han descrito múltiples mecanismos de acción farmacológica del dipiridamol a concentraciones no farmacológicas.⁹ Sin embargo, ya que todos estos efectos del dipiridamol ocurren a dosis no terapéuticas, el efecto real del fármaco se desconoce.¹⁰ Por otra parte, tiene múltiples efectos colaterales. Aunque tiene ciertas indicaciones utilizado en combinación con ácido acetil salicílico (AAS) o con anticoagulantes antagonistas de la vitamina (acenocumarina o warfarina), su utilidad clínica es prácticamente nula en la actualidad.

Clopidogrel y otros antagonistas del receptor plaquetario para el ADP. Inhibe selectiva e irreversiblemente la unión del ADP con su receptor plaquetario, afectando la activación dependiente de la GPIIb/IIIa, principal receptor del fibrinógeno en la superficie plaquetaria.¹¹ Los resultados más sobresalientes con este medicamento se obtuvieron en el estudio CAPRIE.¹² En éste, clopidogrel se comparó vs. AAS durante un periodo de 3 años para establecer su efectividad y seguridad en pacientes que requerían prevención aterotrombótica secundaria. Los resultados mostraron que clopidogrel era discretamente superior al AAS. La dosis de clopidogrel es de 75 mg/día; su efecto empieza 3 a 7 días después de iniciada la terapia y el efecto se prolonga hasta por 7 días luego de suspenderlo.¹³ Ya que el clopidogrel sólo inhibe el efecto de un solo receptor plaquetario (el del ADP), y ya que el AAS tiene un efecto relativamente tardío en la activación plaquetaria (es decir dos vías metabólicas completamente diferentes), eran de esperar los estudios combinando estos dos medicamentos.¹⁴ El clopidogrel es actualmente, la primera alternativa al AAS.¹⁵

Posterior a la salida del clopidogrel y debido a la necesidad de tener un arsenal terapéutico más amplio en el campo de los antiplaquetarios, otros dos antiplaquetarios competidores del receptor del ADP plaquetario salieron al mercado: Prasugrel y ticagrelor.^{16,19} Estos medicamentos tienen características especiales que los hacen diferentes al clopidogrel. Su metabolismo y sus dosis son diferentes, así como sus indicaciones clínicas. Sin embargo, ninguno de los dos se ha logrado posicio-

nar como un tratamiento antiplaquetario ampliamente utilizado a plazo largo y sus indicaciones están casi siempre asociadas a la colocación de férulas intracoronarias en procedimientos intervencionistas coronarios.

Ácido Acetil Salicílico (AAS). Es el antiplaquetario más utilizado. Sus ventajas son su costo y fácil administración. Inhibe la activación plaquetaria inactivando irreversiblemente a la enzima COX con lo que se detiene la producción del TxA2 y su efecto agonista plaquetario.²⁰ El AAS inhibe irreversiblemente a la COX mediante acetilación del residuo Ser-529 aunque se sugiere un mecanismo alterno. Ya que la plaqueta no sintetiza nueva COX, el efecto del AAS se mantiene por toda la vida plaquetaria. Su vida plasmática media es de 20 min y una dosis única inhibe la agregación durante 7 a 10 días. Tiene efecto desde una dosis de 75 mg VO. Su efecto farmacológico se logra en tan solo 15 a 20 min. Una sola dosis afecta la agregación in vitro hasta por 4 a 7 días y el tiempo de hemorragia por 24 a 48 h. Su efecto depende de la dosis.²¹

El AAS se utiliza en prevención primaria o secundaria.^{22,23} Para la primera, el US Physicians Health Study incluyó 2,071 hombres que recibieron 325 mg de AAS en días alternos y encontró que disminuía 44% el riesgo de primer IAM, aunque los resultados de EVC y otras causas de mortalidad cardiovascular no fueron concluyentes.²⁴ Un estudio británico de 5,139 médicos no observó efectos significativos, pero si un posible aumento del riesgo de EVC hemorrágico, punto rebatido por muchos autores. Del análisis de ambos trabajos se concluyó que el AAS reduce el riesgo de IAM no fatal en 32%. El estudio Women's Health Study con 40,000 profesionales de la salud analizó el AAS en dosis bajas para prevención primaria.²⁵

En prevención secundaria, el AAS beneficia netamente a sujetos con riesgo de IAM, EVC isquémica o EAP y disminuye hasta 25% el riesgo de eventos isquémicos subsecuentes. En pacientes con aterotrombosis, puede prevenir 50 eventos/1,000 casos de angina inestable a 6 meses, 40 eventos/1,000 casos con IAM, EVC o isquemia cerebral transitoria en 2 a 3 años de tratamiento o 20 eventos/1,000 casos con otros factores de riesgo durante 1 año de tratamiento.²⁶ En IAM reciente, en las primeras 24 horas de sospecha, 17,000 hombres y mujeres fueron asignados aleatoriamente a recibir 162 mg/día de AAS o placebo por 30 días; el AAS dis-

minuyó 23% la mortalidad vascular, 49% el IAM no fatal y 46% el EVC no fatal, con pocos efectos colaterales.²⁷ Este es el medicamento con mejor costo/beneficio en IAM. Se calcula que usar AAS en todo IAM representaría 5,000 a 10,000 vidas salvadas/año. Sin duda, todo paciente con aterotrombosis debe recibir AAS de primera intención. La dosis sugerida es de 75 a 150 mg/día.

Acetil salicilato de lisina. Las reacciones indeseables más importantes del AAS son las gastrointestinales, las cuales pueden presentarse aún con dosis mínimas del medicamento. Estos efectos secundarios dependen de la dosis.²⁷ En un estudio, se utilizaron AAS y anticoagulantes orales y se encontró una disminución de las complicaciones embólicas, pero con un aumento de complicaciones hemorrágicas.²⁸ Por esta razón, se desarrolló el acetil salicilato de lisina, un antiplaquetario potente empleado en dosis de 160 a 325 mg al día. Se trata de una sal soluble la cual, muy pronto después de ser absorbida por vía oral, se convierte en ácido acetil salicílico. Está demostrado que este medicamento tiene los mismos beneficios que el ácido acetil salicílico y, por lo tanto, las mismas indicaciones. Incluso, en caso de combinarse con clopidogrel, conserva el efecto antiplaquetario potente del ácido acetil salicílico.²⁹ Sin embargo, su principal característica es que, en comparación con el ácido acetil salicílico con capa entérica, tiene significativamente menos efectos gastrointestinales y quizá también tenga un menor efecto sobre la inducción de efectos inmunológicos indeseables.³⁰

Otras alternativas recientes. En los últimos años, varios estudios han demostrado que el uso de AAS y dosis bajas de anticoagulantes orales directos, tienen un efecto protector importante contra los eventos aterotrombóticos. La primera y más importante de estas investigaciones fue el estudio COMPASS en el cual se comparó el uso de AAS vs. AAS más rivaroxabán en dosis muy bajas para el tratamiento de pacientes con enfermedad aterotrombótica estable. El estudio fue suspendido inicialmente debido a la abrumadora evidencia de mejores resultados cuando se usaban ambos medicamentos conjuntamente.³¹ Estos mismos resultados han sido reproducidos con otros anticoagulantes orales directos.^{32,33}

Conclusiones

La última década ha testificado avances notables en la prevención y tratamiento de la aterotrombosis en base a los antiplaquetarios. Existen expectativas grandes hacia otros fármacos, pero hasta hoy, el AAS tiene un papel central en esta terapéutica. Los efectos secundarios raros asociados al AAS, han promovido la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas de inhibición plaquetaria. Hoy existe una buena cantidad de candidatos con acción farmacológica a diversos niveles en el ciclo metabólico plaquetario para ejercer su efecto inhibitor. Los antiplaquetarios más específicos, actuando sobre las vías fisiológicas plaquetarias finales será, sin duda, la característica de este grupo de fármacos en el futuro.

Referencias bibliográficas

1. World Health Organization. Global Action Plan for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases 2013-2020 [internet] Geneva: WHO;2013.3, To reduce modifiable risk factors for noncommunicable diseases and underlying social determinants through creation of health-promoting environments;29-37. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/94384/9789241506236_eng.pdf?sequence=1.
2. Drouet L. Atherothrombosis as a systemic disease. *Cerebrovasc Dis.* 2002;13(suppl 1):1-6.
3. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, et. al. Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation.* 2001; 104:2746-2753.
4. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: A perspective for the 1990s. *Nature.* 1993;362:801-809.
5. Sánchez-Arias AG, Bobadilla-Serrano ME, Dimas-Altamirano B, et. al. Enfermedad cardiovascular: primera causa de morbilidad en un hospital de tercer nivel. *Rev Mex Cardiol* 2016;27:98-102.
6. Moreira E, Pintos LN, De Arteaga M, et. al. Infarto agudo de miocardio lejos de los centros de hemodinamia, percepción de la calidad de vida postratamiento con fibrinolíticos y factores relacionados. *Rev Urug Cardiol.* 2019; 34:44-52.
7. de Witt SM, Verdool R, Cosemans JM, et. al. Insights into platelet-based control of coagulation. *Thromb Res* 2014;133(Suppl 2): S139-S48.
8. Reininger AJ, Reininger B, Agneskicher J, et. al. Correlation of platelet adhesion and spreading in patients with arterial occlusive disease. *Thromb Haemost* 1997; suppl 1:62.
9. Kim HH, Liao JK. Translational therapeutics of dipyridamole. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28: s39-s42.
10. Leonardi-Bee J, Bath PM, Boussier MG, et. al. Dipyridamole in Stroke Collaboration (DISC). Dipyridamole for preventing recurrent ischemic stroke and other vascular events: a meta-analysis of individual patient data from randomized controlled trials. *Stroke* 2005; 36:162-168.
11. Van Zanten GH, de Graaf S, Sloomweg PJ, et al. Increased platelet deposition on atherosclerotic coronary arteries. *J Clin Invest* 1994; 93:615-632.
12. CAPRI Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRI). *Lancet* 1996; 348:1329-1339.
13. Herbert JM, Savi P, Maffrand JP. Biochemical and pharmacological properties of clopidogrel: A new ADP receptor antagonist. *Eur Heart J* 1999;(Suppl A): A31-A40
14. Herbert JM, Dol F, Benat A. The antiaggregating and antithrombotic activity of clopidogrel is potentiated by aspirin in several experimental models in the rabbit. *Thromb Haemost* 1998; 80:512-518.
15. Patti G, Micieli G, Cimminiello C, et. al. The role of clopidogrel in 2020: A reappraisal. *Cardiovasc Ther* 2020;2020:8703627. doi: 10.1155/2020/8703627.
16. Ullah W, Ali Z, Sadiq U, et. al. A meta-analysis comparing the safety and efficacy of prasugrel and ticagrelor in acute coronary syndrome. *Am J Cardiol.* 2020; 132:22-28.
17. von Kügelgen I. Pharmacology of P2Y receptors. *Brain Res Bull.* 2019; 151:12-24.
8. Calderone D, Capodanno D, Angiolillo DJ. An updated drug profile of ticagrelor with considerations on the treatment of patients with coronary artery disease and diabetes mellitus. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2020;18:449-464.
19. Ather A, Beavers CJ. Use of alternative antiplatelet agents for clopidogrel hypersensitivity. *Curr Vasc Pharmacol.* 2019; 17:127-132.
20. Weksler BB, Tack-Goldman K, Subramanian VA, et. al. Cumulative inhibitory effect of low dose aspirin on vascular prostacyclin and platelet thromboxane production in patients with atherosclerosis. *Circulation* 1985; 71:332-340.
21. Nagamatsu Y, Tsujioka Y, Giddings JC, et. al. Effect of aspirin on platelet-rich thrombogenesis in rat microvessels in vivo. *Thromb Haemost* 1997; suppl 1:80-85.
22. Soodi D, VanWormer JJ, Rezkalla SH. Aspirin in primary prevention of cardiovascular events. *Clin Med Res.* 2020;18:89-94.
23. Mogul A, Leppien EE, Laughlin E, et. al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular disease: a review of recent literature and updated guideline recommendations. *Expert Opin Pharmacother.* 2021; 22:83-91.
24. Steering Committee of the Physician's Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physician's Health Study. *N Engl J Med* 1989;321:129-135.
25. De Caterina R, Aimo A, Ridker PM. Aspirin therapy for primary prevention: The case for continuing prescribing to patients at high cardiovascular risk. A review. *Thromb Haemost* 2020; 120:199-206.
26. Kim J, Becker RC. Aspirin dosing frequency in the primary and secondary prevention of cardiovascular events. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41:493-504.
27. García Rodríguez LA, Martín-Pérez M, Hennekens CH, et. al. Bleeding risk with long-term low-dose aspirin: A systematic review of observational studies. *PLoS One* 2016;11:e0160046. doi: 10.1371/journal.pone.0160046.
28. Turpie AGG. Antithrombotic therapy following heart valve replacement. *Thromb Haemost* 1997;78:282-285.
29. Majluf-Cruz A, Ruiz de Chávez-Ochoa A, Majluf-Cruz K, et. al. Effect of combined administration of clopidogrel and lysine acetylsalicylate versus clopidogrel and aspirin on platelet aggregation and activated GPIIb/IIIa expression in healthy volunteers. *Platelets* 2006; 17:105-107.
30. Bretagne JF, Feulli A, Gosselin M, Gastard J. Aspirin and gastroduodenal toxicity. A double-blind endoscopic study of the effects of placebo, aspirin and lysine acetylsalicylate in healthy subjects. *Gastroenterol Clin Biol.* 1984; 8:28-32.
31. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Eng J Med.* 2017; 377:1319-1330.
32. Khalil P, Kabbach G. Direct oral anticoagulants in addition to antiplatelet therapy for secondary prevention after acute coronary syndromes: A review. *Curr Cardiol Rep.* 2019; 21:5.
33. Scott LJ. Rivaroxaban: A review for secondary CV prevention in CAD and PAD. *Drugs.* 2020;80:1465-1475.