







USO DE ASPIRINA E INHIBIDORES DE P2Y 12 EN PACIENTES CON ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR ATEROESCLERÓTICA (ECVA)

Use of aspirin and P2Y 12 inhibitors in patients with atherosclerotic cardiovascular disease (ECVA)

	Izaida Lis Montero López ⁽¹⁾ *	izaida.montero@esPOCH.edu.ec
	Wardy Castillo López ⁽¹⁾	wardy.castillo@esPOCH.edu.ec
	Adrián Ernesto Díaz Montero ⁽²⁾	adriandiazmontero95@gmail.com
	Regla Cristina Valdés Cabodevilla ⁽¹⁾	regla.valdes@esPOCH.edu.ec

⁽¹⁾ Carrera de Medicina, Facultad de Salud Pública, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. EC060155.

⁽²⁾ Consultorio de Medicina Familiar, Policlínico Docente 13 de Marzo, Sierra de Cubitas, Camagüey, Cuba.

*Correspondencia: Carrera de Medicina, Facultad de Salud Pública, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. EC060155 E-mail: izaida.montero@esPOCH.edu.ec

RESUMEN

Introducción: La enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) constituye un trastorno crónico y progresivo que afecta al corazón y arterias de mediano y gran calibre como consecuencia de la aterosclerosis, siendo sus formas de presentación más frecuentes la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular. Fármacos como los antiagregantes plaquetarios, aspirina e inhibidores de P2Y 12, son utilizados para prevención primaria y secundaria de la ECVA. **Objetivo:** Analizar la eficacia de la aspirina e inhibidores de P2Y 12 en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica. **Metodología:** se realizó una revisión bibliográfica sobre el uso de aspirina e inhibidores de P2Y12 en la ECVA, para lo cual se usaron ensayos que se eligieron de acuerdo a criterios de inclusión y exclusión. **Resultados:** se encontraron 6 estudios originales que comparan o exponen la eficacia de la aspirina e inhibidores de P2Y12. **Discusión:** Los estudios demuestran que la aspirina sigue siendo el fármaco de elección en la prevención secundaria y el tratamiento de ECVA. Los inhibidores de la P2Y12 también han reportado beneficio, los más documentados son el clopidogrel y ticagrelor. **Conclusión:** El uso de aspirina e inhibidores de P2Y12 como terapia para la prevención primaria de ECVA, actualmente tiene poca evidencia de su beneficio, sin embargo, para la terapia de prevención secundaria está bien documentada y su mejor efecto se observa al combinarse con inhibidores de P2Y12.

Palabras clave: Aterosclerosis, isquemia miocárdica, inhibidores de agregación plaquetaria.

ABSTRACT

Introduction: Atherosclerotic cardiovascular disease (ACVD) is a chronic and progressive disorder that affects the heart and medium- and large-caliber arteries as a consequence of atherosclerosis, its most frequent forms of presentation being ischemic heart disease and cerebrovascular disease. Drugs such as antiplatelet agents, aspirin, and P2Y 12 inhibitors are used for primary and secondary prevention of ACVD. **Objective:** To analyze the efficacy of aspirin and P2Y 12 inhibitors in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. **Methodology:** a bibliographic review on the use of aspirin and P2Y12 inhibitors in ACVD was carried out, for which trials that were chosen according to inclusion and exclusion criteria were used. **Results:** 6 original studies were found that compare or expose the efficacy of aspirin and P2Y12 inhibitors. **Discussion:** Studies show that aspirin continues to be the drug of choice in the treatment of ACVD. P2Y12 inhibitors have also reported benefits, the most documented being clopidogrel and ticagrelor. **Conclusions:** The use of aspirin as therapy for the primary

prevention of ACVD currently has little evidence of its benefit, however, for secondary prevention therapy it is well documented and its best effect is observed when combined with P2Y12 inhibitors.

Keywords: atherosclerosis, myocardial ischemia, platelet aggregation inhibitors.

»» 1. Introducción

Las enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas (ECVA) son un conjunto de enfermedades que afectan al corazón y a los vasos sanguíneos arteriales de mediano y gran calibre, de manera independiente al origen, considerándose la principal causa de muerte, responsables de más de 30% mortalidad a nivel mundial. La aterosclerosis se define como la acumulación de material graso y/o material fibroso en la capa más interna de las arterias, la íntima (1). Este término proviene del griego que significa "engrudo" o "papilla" haciendo referencia al aspecto del material lipídico ubicado en el núcleo de la placa aterosclerótica también denominada ateroma.

Es una enfermedad vascular multifactorial que se desarrolla a lo largo de la vida, normalmente asintomática y se caracteriza por la retención oxidación y modificación de los lípidos en forma de estrías grasas en las paredes de las arterias formando placas fibrosas que engrosan la pared arterial, disminuyen su diámetro y causan trombosis o la oclusión parcial o total de la arteria. Se consideran una forma de reacción o respuesta de la pared arterial frente a determinadas agresiones o estímulos nocivos, de ahí el término "enfermedad inflamatoria crónica", el cual se refiere a los padecimientos que afectan al corazón y vasos sanguíneos de manera independiente a su causa, ambos términos comparten características similares respecto a su causa, fisiopatología, pronóstico y tratamiento; por lo que en la actualidad se prefiere el término enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) (2- 4).

La ECVA se produce específicamente por las placas de ateroma que se encuentran en las paredes de los vasos sanguíneos, proceso patológico relacionado con niveles elevados del colesterol en sangre (5) Su prevalencia es alrededor del 50% en personas de 30 años sin enfermedad conocida y su incidencia va en aumento, especialmente en países industrializados, relacionado específicamente con el envejecimiento y el aumento de la población general, hoy día se considera la principal causa de muerte en todo

el mundo y es responsable de más de 17 millones de muertes cada año, correspondiente al 31% de muertes por todas las causas, para el año 2030 se estima un aumento a más de 23.6 millones de muertes (6).

Un manejo adecuado de la clínica, el diagnóstico, nos permitirá establecer el tratamiento correspondiente, el cual se basa especialmente en el uso de antiplaquetarios dado que estos actúan en el proceso de coagulación, impidiendo que esta se produzca. La activación plaquetaria ocurre como mecanismo para mantener la hemostasis cuando existe la rotura de una placa aterosclerótica en el vaso sanguíneo, la agregación de plaquetas contribuye a la reparación del vaso, pero puede provocar eventos trombóticos. Por lo tanto, los fármacos que se han considerado como la piedra angular de la terapia para las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares ateroscleróticas son los antiagregantes plaquetarios, los más usados por su coste y efectividad son el ácido acetilsalicílico e inhibidores de P2Y 12 (7), siendo unos de los más estudiados en la prevención cardiovascular a largo plazo.

La evidencia terapéutica muestra que dosis bajas de ácido acetilsalicílico reducen el riesgo de complicaciones vasculares, en especial en pacientes de mediana edad, implicando la reducción de los infartos de miocardio no graves, episodios cardiovasculares mayores y la mortalidad. Sin embargo, puede tener efectos adversos, sobre todo implicado en el potencial hemorrágico, asociándose a sangrados (8), refiriéndose que los beneficios cardiovasculares pueden superar el riesgo de sangrado (9) de allí surge la pregunta de nuestra investigación ¿Existe evidencia científica que respalde el uso de antiagregantes plaquetarios en la prevención primaria y secundaria de ECVA?

Las interacciones conjuntas entre los mecanismos inmunológicos y los factores metabólicos favorecen a la propagación y aparición de lesiones ateroscleróticas, se han identificado algunas situaciones que causan daño y disfunción

endotelial, como diabetes mellitus, tabaquismo, hipertensión arterial, hipercolesterolemia (10,11).

Los principales fármacos antiplaquetarios clasificados en dos grupos según su mecanismo de acción: inhibidores de enzimas plaquetarias e inhibidores de receptores plaquetarios (12).

Antiagregantes plaquetarios

- Inhibidores enzimáticos: Inhibidores de Ciclooxigenasa Tromboxano A2 (TxA2)
- Ácido acetilsalicílico (Aspirina)
- Inhibidores de receptores: Inhibidores de P2Y 12
- Ticagrelor
- Clopidogrel
- Prasugrel

Aspirina: (ácido acetyl salicílico) actúa inhibiendo la acción de la ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2). Al inhibir la COX-1 disminuye la síntesis de TxA2 y, como consecuencia, la agregación plaquetaria. Por su parte, la inhibición de la COX-2, con su efecto antiinflamatorio, disminuye la inflamación vascular en el sitio de la placa aterosclerótica y eso, a su vez, reduce la infiltración de células mononucleares en la misma. La terapia con aspirina ha sido reconocida como una herramienta efectiva en el manejo de pacientes con angina inestable (13).

Ticagrelor: Es un antiplaquetario que ejerce este efecto por la inhibición del receptor P2Y12. No requiere de activación metabólica nativa para el tratamiento del Síndrome Coronario Agudo, sobre todo en aquellos casos de resistencia al Clopidogrel.

Además puede ser administrado concomitantemente con heparina, heparinas de bajo peso molecular, inhibidores de las glicoproteínas IIb / IIIa, con los inhibidores de angiotensina y con betabloqueador, pero con precaución.(14).

Clopidogrel: está relacionado química y farmacológicamente con la ticlopidina, pero presenta un perfil de efectos secundarios más favorable motivo por el que la ha reemplazado. Se ha sugerido que el tratamiento concurrente de estatinas que son sustratos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) (ej. atorvastatina y simvastatina), puede interferir con el efecto antiagregante del clopidogrel modificando su biodisponibilidad sistémica y su eficacia clínica (15).

Prasugrel: es un profármaco de tipo tienopiridina; es activo por vía oral y posee un espectro de actividades biológicas similares a las que presenta clopidogrel. La estructura química de prasugrel le permite una eficiente conversión a su metabolito activo con dependencia menos rigurosa de las enzimas específicas de la vía del citocromo P-450 a nivel hepático, donde es metabolizado, ya que in vivo se convierte rápidamente a un metabolito activo (R-138727) que se une específicamente y de forma irreversible al receptor P2Y12. Debido a que las tienopiridinas no inhiben el metabolismo del ácido araquidónico, permite una interacción sinérgica con la aspirina (16).

Ante esta realidad se visualiza la necesidad de llevar a cabo esta investigación para contar con fundamentos teóricos sobre el uso de antiplaquetarios en la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. El objetivo general de esta revisión bibliográfica es analizar el uso de aspirina e inhibidores de P2Y 12 en pacientes con ECVA.

»» 2. Metodología

Se realizó una revisión bibliográfica de artículos originales y revisiones sistemáticas realizadas sin limitación de ámbito geográfico, en los idiomas: español e inglés. Los buscadores para la pesquisa de información científica utilizadas para realizar la presente investigación fueron ScienceDirect, Research Gate, como son Scopus, Google Academic, The New England Journal of Medicine, PubMed y Scielo. Se emplearon palabras claves como: aterosclerosis, isquemia miocárdica, inhibidores de agregación plaquetaria. Esta revisión busca encontrar información actualizada sobre el uso de la aspirina e inhibidores de la P2Y12 en pacientes con ECVA, el método de utilización en esta investigación es deductivo, considerando que se emitirá conclusiones a partir de la información obtenida en torno a diversos estudios en relación con el tema planteado.

Para la selección de las investigaciones se buscaron estudios originales y revisiones sistemáticas realizadas en los últimos 5 años, encontrándose un ensayo multicéntrico aleatorizado (doble ciego) publicado en el año 2016 que por su relevancia decidimos incluir, para poder obtener una mejor recolección de información y sobre todo obteniendo la certeza de analizar artículos con mayor factor de impacto que incluyen escalas o criterios preestablecidos para definir la validez

de los estudios, lo cual resulta necesario para limitar los sesgos. Se excluyeron los estudios que comparaban el tratamiento antiplaquetario doble frente a un único tratamiento antiplaquetario, los estudios que evaluaban agentes antitrombóticos diferentes de la aspirina o los inhibidores de P2Y₁₂ y los estudios que no informaron de los resultados clínicos. Al igual se excluyeron estudios con menos de 1 mes de estudio con el tratamiento antiplaquetario único y los estudios con menos de 30 pacientes. No obstante existe sesgo de publicación, teniendo como base estudios pequeños y/o de baja precisión.

3. Resultados

Se encontraron un total de 110 resultados relacionados con el uso de antiplaquetarios en pacientes con ECVA. Después se seleccionaron

para el análisis de información alrededor de 48 referencias, mediante una búsqueda minuciosa de información se descartaron 11 resultados que no cumplían con la fecha establecida de estudios que hayan sido publicados en los últimos 5 años y literatura médica escrita en idioma español e inglés. Posteriormente se aplicó un segundo filtro excluyendo 7 resultados que no tienen nombres de los autores o conclusiones relevantes y se incluyó un ensayo multicéntrico aleatorizado (doble ciego) publicado en el año 2016 que por su relevancia decidimos incluir, utilizando finalmente 30 referencias bibliográficas que si cumplían con todos los criterios de exclusión e inclusión mencionados.

Finalmente se encontraron 6 estudios originales que comparan o exponen la eficacia de la aspirina e inhibidores de P2Y₁₂ para el tratamiento de la ECVA, los cuales se describe en la tabla 1.

Tabla 1. Resultados de los ensayos y estudios usados para la revisión bibliográfica.

Autor/año	Tipo de estudio	Objetivo	Muestra	Intervenciones	Resultados
Ahmad Al-Abdoudh, 2022	Revisión sistemática y metaanálisis	Evaluar la eficacia y la seguridad de P2Y ₁₂ inhibidores en comparación con la monoterapia con aspirina para la prevención secundaria de ECVA.	Evaluaron 7 ensayos controlados aleatorios con 56982 pacientes. Seguimiento-mediana: 22,8 meses.	Los 7 ensayos usaron distintos inhibidores de la P2Y ₁₂ a dosis similares. Los inhibidores descritos son: Clopidogrel (75 mg/día), Ticagrelor (90 mg), Ticlopidine (250 mg). Las dosis de aspirina varían en todos los ensayos, son de (75, 80, 100, 325 y 250 mg)	Los pacientes que recibieron un inhibidor de P2Y ₁₂ tuvieron una disminución significativa en el riesgo de infarto de miocardio [RR: 0,83; IC 95%: 0,72-0,94] y accidente cerebrovascular [RR: 0,90; IC 95%: 0,83-0,99]. El riesgo de sangrado mayor no difirió entre los pacientes [RR: 0,88; IC 95%: 0,74-1,04].
P. Gabriel Steg, 2019	Ensayo aleatorizado (doble ciego)	Evaluar la eficacia y la seguridad del ticagrelor, en comparación con el placebo	Un total de 19,220 pacientes de 50 años o más y que tenían enfermedad arterial coronaria estable y diabetes mellitus tipo 2. Seguimiento-mediana: 39,9 meses	Dosis inicial: ticagrelor 90 mg dos veces al día o un placebo equivalente Dosis mantenimiento: ticagrelor a 60 mg dos veces al día o placebo. Todos recibieron aspirina en dosis bajas (75 a 150 mg)	La incidencia de eventos cardiovasculares isquémicos fue menor en el grupo de ticagrelor que en el grupo de placebo (7,7 % frente a 8,5 %; cociente de riesgos instantáneos, 0,90; intervalo de confianza [IC] del 95 %, 0,81 a 0,99; P= 0,04). La incidencia de hemorragia mayor aumento con el ticagrelor más aspirina (2,2 % frente a 1,0 %; cociente de riesgos instantáneos, 2,32; IC del 95 %, 1,82 a 2,94; P<0,001).

Bowman L, Mafham M et al, 2018	Ensayo clínico aleatorizado ASCEND*	Evaluar la eficacia y la seguridad de la aspirina con una dosis de 100 mg diarios, en comparación con el placebo, en personas que tenían diabetes sin enfermedad cardiovascular manifiesta.	Se asignó aleatoriamente a 15.480 adultos que tenían diabetes, pero sin enfermedad cardiovascular evidente y recibieran aspirina de 100 mg al día o un placebo. Seguimiento-mediana: 7,4 años.	Se les asignó recibir una dosis de 100mg/día de aspirina o una tableta de placebo.	La aspirina provocó menos eventos vasculares graves que en el grupo de placebo (658 participantes [8,5 %] frente a 743 [9,6%]; razón de tasas, 0,88; [IC] del 95 %, 0,79 a 0,97; P = 0,01). Hubo eventos hemorrágicos importantes en el grupo de aspirina, en comparación con el de placebo (cociente de tasas, 1,29; IC del 95 %, 1,09 a 1,52; P = 0,003).
McNeil J.J, Wolfe R, 2018	Ensayo clínico aleatorizado (doble ciego) ASPREE*	Informar los efectos de la aspirina en los puntos finales secundarios preespecificados de enfermedad cardiovascular y hemorragia mayor.	Se evaluaron 19 114 personas que tenían 70 años o más sin enfermedad cardiovascular, demencia o discapacidad. Seguimiento-mediana: 4,7 años	Aspirina 100 mg/día con cubierta entérica o placebo.	La tasa de ECV fue de 10,7 eventos (aspirina) y de 11,3 eventos (placebo) (RR, 0,95; intervalo de confianza del 95 %). [IC], 0,83 a 1,08). La tasa de hemorragia mayor fue de 8,6 eventos (aspirina) y 6,2 eventos (placebo) (cociente de riesgos instantáneos, 1,38; IC del 95 %, 1,18 a 1,62; P<0,001).
Gaziano J.M, Brotons C, 2018	Estudio multicéntrico aleatorizado (doble ciego) ARRIVE	Evaluar la eficacia y seguridad de la aspirina frente a placebo en pacientes con un riesgo estimado de un primer evento cardiovascular.	Se evaluó 12 546 pacientes de 55-60 años o más con un riesgo cardiovascular medio, considerado moderado en función del número de factores de riesgo específicos, asignados al azar.	Aspirina con cubierta entérica 100 mg/día o tabletas de placebo, una vez al día.	Se produjeron episodios de hemorragia gastrointestinal en 61 (0,97 %) pacientes del grupo de aspirina frente a 29 (0,46 %) del grupo de placebo (HR 2,11; IC del 95 % 1,36-3,28; p=0.0007).
S.Clairborne Johnston, 2016	Ensayo multicéntrico aleatorizado (doble ciego)	Comparar el ticagrelor con la aspirina con respecto a su eficacia para la prevención de eventos vasculares mayores durante un período de 90 días en el tratamiento de pacientes con isquemia cerebral aguda.	Participaron 13 199 pacientes con un accidente cerebrovascular isquémico no grave o un accidente isquémico transitorio de alto riesgo que no habían recibido trombólisis intravenosa o intraarterial y no se consideró que tuvieran un accidente cardioembólico.	Ticagrelor (180 mg/día) y (90mg/2 veces del 2 al 90) Aspirina(300mg/día) y (100mg/día 2 al 90)	El accidente cerebrovascular isquémico ocurrió en 385 pacientes (5,8 %) tratados con ticagrelor y en 441 pacientes (6,7 %) tratados con aspirina (índice de riesgo, 0,87; IC del 95 %, 0,76 a 1,00). Ocurrió sangrado mayor en el 0,5% de los pacientes tratados con ticagrelor y en el 0,6% de los pacientes tratados con aspirina.

»» 4. Discusión

En la ECVA las complicaciones trombóticas (la rotura de la placa y la oclusión) son la principal causa de morbilidad y mortalidad en el mundo. Por tanto, minimizar el riesgo de trombosis a través de la inhibición plaquetaria es la piedra angular para el tratamiento y la prevención secundaria de complicaciones (17–20). Dentro de la ECVA se incluyen el síndrome coronario agudo, la cardiopatía isquémica, la enfermedad arterial periférica y el accidente cerebrovascular (17–19).

El objetivo terapéutico es encontrar el mejor fármaco antitrombótico para reducir de forma rápida y potente los eventos asociados con la trombosis sin aumentar los efectos hemorrágicos graves.

La aspirina (AAS) es el fármaco más comúnmente utilizado para la prevención secundaria de eventos aterotrombóticos en base a su beneficio comprobado, este inhibe la producción de TxA2 que es uno de los principales receptores de la activación plaquetaria (18).

Como segundo agente antiplaquetario están los inhibidores de P2Y 12 como el clopidogrel, prasugrel y ticagrelor. Estos proporcionan una mayor supresión de la función plaquetaria y han demostrado beneficios significativos en la reducción de las complicaciones isquémicas en pacientes con ECVA (18,21).

Varios estudios recientes han evaluado el uso de la aspirina en la prevención primaria de ECVA (pacientes con factores de riesgo cardiovascular, pero sin eventos documentados, síntomas o enfermedad angiográfica) y los resultados sugieren que en muchos pacientes los riesgos pueden superar los beneficios.

En 2018 se publicaron tres ensayos de dosis bajas de aspirina versus placebo en tres poblaciones con mayor riesgo de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular isquémico en ausencia de enfermedad cardiovascular establecida. El ensayo ASPREE en personas de edad avanzada acabó antes de tiempo establecido, debido a que la aspirina no tuvo efecto sobre supervivencia, pero aumentó significativamente el riesgo de hemorragia mayor (22). En el ensayo ASCEND en pacientes con diabetes mellitus y sin evidencia de enfermedad vascular, la aspirina redujo significativamente los eventos vasculares

graves, pero el riesgo de sangrado fue mayor (23). En el ensayo ARRIVE en personas con múltiples factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, la aspirina no tuvo efecto sobre los eventos cardiovasculares mayores, pero aumentó el sangrado gastrointestinal (24).

De acuerdo con las guías clínicas de prevención de enfermedades cardiovasculares primarias (ECV) más recientes utilizadas en Europa, Italia, EE. UU., China y Corea del Sur, sugieren el uso de dosis bajas de aspirina en pacientes con alto riesgo de ECV, sin embargo, recomiendan evaluar los factores y determinar el nivel del riesgo, para definir un tratamiento y evitar hemorragias descritas (25). Los beneficios de la terapia con aspirina para la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular superaron los riesgos de hemorragia, en este contexto se recomienda la aspirina en dosis bajas (75-150 mg al día) (26).

Un estudio sobre el papel del clopidogrel en la ECVA, recaudó evidencia que respalda la eficacia, seguridad y rentabilidad del clopidogrel para la terapia antiplaquetaria. El clopidogrel es actualmente el agente antitrombótico oral más utilizado. Su efecto irreversible en el receptor P2Y 12 se debe a su unión covalente a los residuos de sulfhidrilo de cisteína dentro de este. Existen algunos factores que disminuyen la eficacia de este medicamento como: el sexo, la etnia, el índice de masa corporal, el polimorfismo en paraoxnasa-1 y las comorbilidades, como enfermedad hepática y resistencia a la insulina. Generalmente el clopidogrel se usa junto a la aspirina en la terapia antiplaquetaria dual TAPD (27).

En relación al ticagrelor se describen dos ensayos, en el primero se usa al ticagrelor frente a la aspirina y concluyeron que, el ticagrelor no era mejor que la aspirina para reducir la tasa de accidente cerebrovascular e infarto de miocardio (28). En el segundo ensayo se usa al ticagrelor junto a la aspirina en la TAPD y se demostró que los que recibieron ticagrelor más aspirina tuvieron una menor incidencia de eventos cardiovasculares isquémicos pero una mayor incidencia de hemorragia que los que recibieron placebo más aspirina (29).

Una revisión sistemática y metaanálisis realizado sobre los inhibidores de P2Y12 versus monoterapia con aspirina para la prevención secundaria a largo plazo de eventos de ECVA, concluyeron que el uso de la monoterapia con inhibidor de P2Y 12

produjo tasas más bajas de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular en pacientes con ECVA sin ninguna diferencia significativa en el sangrado en comparación con la aspirina (30).

»» 5. Conclusiones

El uso de aspirina e inhibidores de P2Y12 como terapia para la prevención primaria de ECVA, actualmente tiene poca evidencia de su beneficio, existiendo además el riesgo de hemorragia aun con dosis bajas; sin embargo, para la terapia de prevención secundaria está bien documentada y su beneficio supera el riesgo. El uso de inhibidores de la P2Y12 como monoterapia también ha demostrado efectividad, y son una alternativa para el tratamiento de ECVA, no encontrándose diferencia en el riesgo de sangrado en relación con la aspirina. La evidencia refleja que el mayor efecto antiplaquetario se obtiene al combinarse ambos.

»» 6. Agradecimientos

Agradecemos a la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, especialmente al Sr Rector y vicerrectores por fomentar la investigación científica en la institución.

»» 7. Declaración de conflicto de interés

Los autores declaramos que no existe conflicto de interés que pueda afectar lo expresado en el presente trabajo.

»» 8. Limitación de responsabilidad

Los puntos de vista expresados en el siguiente trabajo son de entera responsabilidad de los autores y no de las a las instituciones a las que pertenecemos.

»» 9. Referencias bibliográficas

1. Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS, et al. Atherosclerosis. *Nature reviews* [Internet]. 2019 Jul 16 [cited 2022 Jul 14];5(1):1–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31420554/>
2. Sarre-Álvarez D, Cabrera-Jardines R, Rodríguez-Weber F, Díaz-Greene E, Sarre-Álvarez D, Cabrera-Jardines R, et al. Enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Revisión de las escalas de riesgo y edad cardiovascular. *Medicina interna de México* [Internet]. 2018 Dec [cited 2022 Jul 14];34(6):910–23. Available from: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-48662018000600010&lng=es&nrm=iso&tlng=es
3. Olie RH, van der Meijden PEJ, Spronk HHM, ten Cate H. Antithrombotic Therapy: Prevention and Treatment of Atherosclerosis and Atherothrombosis. Springer Link [Internet]. 2022 Aug 11 [cited 2022 Jul 14];270:103–30. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/164_2020_357
4. Loaiza WM, Ruiz AKR, Vivas MC. Factores involucrados en la enfermedad cardiovascular aterosclerótica y su potencial utilidad como biomarcadores. *Revista Médica de Rosario* [Internet]. 2021 Jan 19 [cited 2022 Jun 5];86(3):152–64. Available from: <http://revistamedicaderosario.org/index.php/rm/article/view/114>
5. Lahoz C, Mostaza JM. La aterosclerosis como enfermedad sistémica. *Revista Española de Cardiología* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2022 Jun 5];60(2):184–95. Available from: <http://www.revespcardiol.org/es-la-aterosclerosis-como-enfermedad-sistemica-articulo-13099465>
6. Luis Mayorga-Butrón J, López-Juárez N, Cruz-Bautista I. Guía de práctica clínica mexicana para el diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias y enfermedad cardiovascular aterosclerótica Carotid artery disease View project Nutrition View project. 2022 [cited 2022 Jun 5]; Available from: <https://www.researchgate.net/publication/359147316>
7. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Epling JW, García FAR, et al. Aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer: U.S. preventive services task force recommendation statement. *Annals of Internal Medicine*. 2016 Jun 21;164(12):836–45.
8. Categoría de riesgo de enfermedad cardiovascular | Rivera Ledesma | Revista Cubana de Medicina General Integral [Internet]. [cited 2022 Jun 5]. Available from: <http://www.revmgi.sld.cu/index.php/mgi/article/view/450>
9. Sarre-Álvarez D, Cabrera-Jardines R, Rodríguez-Weber F, Díaz-Greene E, Rodríguez Weber F. Correspondencia. [cited 2022 Jun 5]; Available from: www.medicinainterna.org.mx
10. Bowman L, Mafham M, Stevens W, Haynes R, Aung T, Chen F, et al. ASCEND: A Study

- of Cardiovascular Events in Diabetes: Characteristics of a randomized trial of aspirin and of omega-3 fatty acid supplementation in 15,480 people with diabetes. *American Heart Journal*. 2018 Apr 1;198:135–44.
11. La enfermedad cardiovascular aterosclerótica desde la niñez a la adultez | Liapur Milián | Revista Cubana de Pediatría [Internet]. [cited 2022 Jun 5]. Available from: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/.ped/article/view/389>
 12. González-Rincón M, Curiel G, Barreto K, Ruiz A, Quintero J, Sánchez MP, et al. Factores de crecimiento en plasma rico en plaquetas de individuos sanos tratados con agentes antiplaquetarios. *FACSALUD-UNEMI* [Internet]. 2022 Jun 6 [cited 2022 Jul 17];6(10):58–68. Available from: <https://ojs.unemi.edu.ec/index.php/facsalud-unemi/article/view/1579>
 13. Quiroga Narváez J, Chertcoff A, Pantiú F, León Cejas L, Bonardo P, Uribe Roca C, et al. Hemorragia intracraneal asociada a tratamiento antiplaquetario dual con ticagrelor. *Neurología Argentina* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2022 Jul 17];10(2):103–5. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-argentina-301-articulo-hemorragia-intracraneal-asociada-tratamiento-antiplaquetario-S1853002816300969>
 14. Arias JKB, Arias JKB, Avila KNG, Moyon LJA, Guzman A del CT. Tratamiento antiplaquetario prequirúrgico y postquirúrgico. *RECIMUNDO* [Internet]. 2019 Dec 4 [cited 2022 Jul 17];3(3):906–18. Available from: <https://recimundo.com/index.php/es/article/view/636>
 15. Antonio J, Romero S, Yulisa ;, Arana Alcivar V, Dámarys ;, León KS, et al. Agentes antiagregantes en los síndromes coronarios agudos. *RECIMUNDO*. 2020 Feb 5;4(1):71–83.
 16. Laine M, Frère C, Bonello L. Principales medicamentos antiagregantes: manejo, vigilancia y gestión de las complicaciones. *EMC - Tratado de Medicina*. 2020 Aug 1;24(3):1–7.
 17. Dobesh PP, Finks SW, Trujillo TC. Dual Antiplatelet Therapy for Long-term Secondary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Events. *Clinical Therapeutics*. 2020 Oct 1;42(10):2084–97.
 18. Al-Abdouh A, Abusnina W, Mhanna M, Radideh Q, Alzu H, Rmilah AA, et al. P2Y12 Inhibitors versus Aspirin Monotherapy for Long-term Secondary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *Current Problems in Cardiology*. 2022 Jun 25;101292.
 19. Yeung J, Li W, Holinstat M. Platelet Signaling and Disease: Targeted Therapy for Thrombosis and Other Related Diseases. *Pharmacological Reviews* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2022 Jul 5];70(3):526–48. Available from: <https://pharmrev.aspetjournals.org/content/70/3/526>
 20. Passacquale G, Sharma P, Perera D, Ferro A. Antiplatelet therapy in cardiovascular disease: Current status and future directions. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2022 Jul 8];88(6):2686–99. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35001413/>
 21. Barnes GD. Combining antiplatelet and anticoagulant therapy in cardiovascular disease. *Hematology: the American Society of Hematology Education Program* [Internet]. 2020 Dec 12 [cited 2022 Jul 5];2020(1):642. Available from: <https://pmc/articles/PMC7727581/>
 22. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, Tonkin AM, Donnan GA, Nelson MR, et al. Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2018 Oct 18 [cited 2022 Jul 9];379(16):1509–18. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1805819>
 23. Grupo Colaborativo de Estudio ASCEND. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2018 Oct 18 [cited 2022 Jul 9];379(16):1529–39. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1804988>
 24. 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* [Internet]. 2018 Sep 9 [cited 2022 Jul 9];392(10152):1036. Available from: <https://pmc/articles/PMC7255888/>
 25. Li XY, Li L, Na SH, Santilli F, Shi Z, Blaha M. Implications of the heterogeneity between guideline recommendations for the use of low dose aspirin in primary prevention of cardiovascular disease. *American Journal of Preventive Cardiology* [Internet]. 2022 Sep [cited 2022 Jul 9];11:100363. Available from: <https://pmc/articles/PMC9214826/>
 26. Patrono C, Baigent C. Role of aspirin in primary prevention of cardiovascular disease. *Nature Reviews Cardiology* 2019 16:11 [Internet]. 2019 Jun 26 [cited 2022 Jul 9];16(11):675–86. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41569-019-0225-y>

27. Patti G, Micieli G, Cimminiello C, Bolognese L. The Role of Clopidogrel in 2020: A Reappraisal. *Cardiovascular Therapeutics*. 2020;2020.
28. Johnston SC, Amarenco P, Albers GW, Denison H, Easton JD, Evans SR, et al. Ticagrelor versus Aspirin in Acute Stroke or Transient Ischemic Attack. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2016 Jul 7 [cited 2022 Jul 17];375(1):35–43. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1603060>
29. Steg PG, Bhatt DL, Simon T, Fox K, Mehta SR, Harrington RA, et al. Ticagrelor in Patients with Stable Coronary Disease and Diabetes. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2019 Oct 3 [cited 2022 Jul 17];381(14):1309–20. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1908077>
30. Al-Abdouh A, Abusnina W, Mhanna M, Radideh Q, Alzu H, Rmilah AA, et al. P2Y12 Inhibitors versus Aspirin Monotherapy for Long-term Secondary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *Current Problems in Cardiology*. 2022 Jun 25;101292.