

Dosificación de la aspirina en el síndrome coronario agudo

Aspirin dosage in the acute coronary syndrome

Dr. Alfredo Enrique Arredondo Bruce,^I Dr. Jorge Alfredo Acuña Sobrino,^I Est. Alfredo Enrique Arredondo Rubido^{II}

^I Hospital Clínico Quirúrgico Docente "Amalia Simoni". Camagüey, Cuba.

^{II} Universidad de Ciencias Médicas "Carlos J. Finlay". Camagüey, Cuba.

RESUMEN

Introducción: se han publicado escasos ensayos clínicos que prueban la eficacia de la aspirina en la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular. Se presentó una revisión de la literatura publicada recientemente acerca de la dosis de la aspirina en los pacientes del síndrome coronario agudo.

Resultados: los ensayos clínicos, bien documentados, que evalúan la eficacia comparativa de las diferentes dosis de aspirina son muy escasos en la literatura mundial.

Discusión: esta compleja terapia antiplaquetaria hace muy difícil el poder identificar la dosis exacta de la aspirina, para obtener los mejores resultados con eficacia y minimizar los riesgos de eventos adversos, obedeciendo a varias pautas y recomendaciones.

Conclusiones: a pesar de este hecho, la evidencia actual sugiere que las dosis de la aspirina de 75-100 mg/día pueden ofrecer una proporción beneficio/riesgo óptima en pacientes con síndrome coronario agudo.

Palabras clave: dosis de aspirina, prevención, enfermedad cardiovascular.

ABSTRACT

Background: Few clinical trials have been published proving the cardiovascular disease secondary prevention. We presented a review of the recently published literature on the aspirin dosage in patients with acute coronary syndrome.

Outcomes: Well documented clinical trials assessing the comparative efficacy of different aspirin doses are very scarce in the international literature.

Discussion: this complex anti-platelet therapy makes very difficult identifying the exact aspirin doses for achieving the best results with efficacy and minimizing the risk of adverse events, answering to several norms and recommendations.

Conclusions: In spite of this fact, current evidence suggests that the aspirin doses of 75-100 mg/day offers an optimal benefit/risk proportion in patients with acute coronary syndrome.

Key words: aspirin doses, prevention, cardiovascular disease.

INTRODUCCIÓN

En el año 2009, el Grupo de Investigación de Servicios Preventivos en los Estados Unidos (USPSTF, por sus siglas en inglés), aprobó las guías para el uso de la aspirina en la prevención primaria. El USPSTF, además, situó a la aspirina en el nivel de "Recomendación A" para la prevención del infarto agudo del miocardio (IMA) en los hombres y de la enfermedad cerebro vascular en las mujeres.⁽¹⁾ Todavía, a pesar de las recomendaciones y del uso frecuente de aspirina en los pacientes con enfermedad cardiovascular, sigue siendo una droga subutilizada en la prevención primaria.

La discusión alrededor de cuáles son las dosis de aspirina más favorable para el síndrome coronario agudo (SCA) han dejado perplejo a investigadores y médicos durante muchos años. Esta disputa data de los tempranos años ochenta, después de que se publicó el primer estudio aleatorizado en pacientes con SCA. Estos pequeños estudios mostraron que la aspirina, a dosis de 75 mg/día hasta 1 300 mg/día, redujo significativamente la incidencia de muertes cardiovasculares (CV) e infarto agudo del miocardio (IMA) comparado con placebo.^(2,3)

Para este trabajo se analizaron estudios clínicos, epidemiológicos y farmacológicos acerca de las diferentes dosis de aspirina utilizadas a nivel internacional, a través de una revisión de la literatura especializada, dirigida a conocer el riesgo/beneficio del uso de la aspirina oral en la prevención secundaria de pacientes portadores de síndrome coronario agudo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se utilizaron las bases de datos PubMed, Embase, Medline y Scielo, donde se revisaron los artículos en inglés y castellano, fundamentalmente desde enero de 2010 hasta enero de 2014.

DISCUSIÓN

La primera guía oficial para el uso de la aspirina en los pacientes portadores de SCA fue el resultado del estudio ISIS-2, el primero en demostrar una reducción significativa en la mortalidad del IMA con aspirina.⁽⁴⁾ Esto fue un estudio prospectivo, contra placebo, de 17 187 pacientes post IMA que demostró que la aspirina, a una dosis de 162 mg/día, producía un 23 % de reducción en la mortalidad en las próximas 5 semanas, y un 42 % de reducción cuando se combinó con estreptoquinasa comparado con el placebo. Los sangramientos mayores con aspirina no fueron significativos. El ensayo de ISIS-2 estudió la aspirina con o sin la terapia trombolítica. No incluyó a pacientes tratados con intervención coronaria percutánea (ICP), que es actualmente el tratamiento de elección del infarto del miocardio con elevación de ST (STEMI). Además, los estudios anteriores no fueron diseñados para probar la eficacia y seguridad de varias dosis de aspirina. Como tal, la dosis recomendada de aspirina era la dosis usada en este ensayo.⁽⁵⁾

Pocos estudios controlados contra placebo han investigado el uso de la aspirina en la era de la ICP. La aspirina se ha usado empíricamente como un componente de la terapia médica desde antes del comienzo del ICP,⁽⁶⁾ convirtiéndose en una terapia común en el seguimiento de los pacientes con angioplastia transluminal percutánea. O'Brien et al,⁽⁷⁾ mostró que pacientes tratados con aspirina a 325 mg durante 6 meses en pacientes con angioplastia transluminal percutánea redujo la incidencia de muerte, IMA, o re-estenosis importante, cuando se comparó con el placebo.

El estudio colaborativo de terapia antitrombótica⁽⁸⁾ mostró que el uso de aspirina (contra grupo control) reduce el riesgo de enfermedad cerebro vascular, IMA, y la muerte en 25-32 % en los pacientes con alto riesgo de trombosis arterial. El efecto en pacientes tratados en la fase aguda del IMA y después, fue similar. Este estudio, además, no encontró ninguna diferencia entre dosis mayores o menores de 75 mg/día. Los resultados de otros estudios y el reexamen del mismo demostraron un efecto menor con el incremento de las dosis.⁽⁸⁾

El ensayo "Low-dose versus high-dose aspirin after percutaneous coronary intervention: analysis from the guthrie health off-label StenT (GHOST)"⁽⁹⁾ fue un estudio que enroló por dos años a pacientes postIMA, donde se demostró que la dosis de aspirina a 30 mg/día era más segura y eficaz que la de 1 000 mg. Berger et al,⁽¹⁰⁾ realizó un pequeño ensayo controlado de 162 pacientes con IMA, quienes recibieron trombólisis, el uso de aspirina entre 81 o 325 mg/día no encontró ninguna diferencia significativa en resultados clínicos o las complicaciones de sangramiento entre las dos dosis. Husted et al,⁽¹¹⁾ mostró una reducción del 55 % en la incidencia de reinfarto con aspirina a 100 mg/día comparados con 1 000 mg/día. Además, en este estudio, la agregación plaquetaria y la formación del tromboxano eran similares entre las dos dosis.

Se ha especulado que la eficacia de aspirina está relacionada con la inhibición de la síntesis del prostaciclina, y la diferencia de las dosis. La prostaciclina, al igual que el tromboxano, es un metabolito de la prostaglandina H2 vía COX-1, pero tiene acciones que neutralizan el efecto del tromboxano, inhibe la activación de la plaqueta, es un vasodilatador eficaz y aumenta la actividad antitrombótica del endotelio. La inhibición de la síntesis de prostaciclina puede aumentar tendencias trombóticas que son el mecanismo propuesto como responsable de las propiedades protrombóticas de los inhibidores selectivos de COX-2.^(12,13) La aspirina tiene un efecto relacionado con la dosis en la síntesis del prostaciclina, con una inhibición sustancial que aparece a las dosis 80 mg/día.⁽¹⁴⁾ Por otro lado, la síntesis del tromboxano se ha mostrado que puede ser inhibida con las dosis repetidas de aspirina de 30 mg/día.⁽¹⁴⁾ Sin embargo, la persistencia de la síntesis del tromboxano se ha visto en un 20 % de pacientes con SCA a los que se le administró aspirina, y estuvo asociado con un mayor riesgo de eventos aterotrombóticos.⁽¹⁵⁾

Desde la visión farmacológica, la mejor dosis de aspirina es la que produce una inhibición suficiente de la formación de tromboxano dependiente de las plaquetas, compensada por la diaria entrada de nuevas plaquetas en la circulación, y mejora la formación del prostaciclina. Con una mayor complejidad aún la aspirina puede ejercer sus propiedades antiplaquetarias a través de la vía del non-COX-1.⁽¹⁶⁾ Desde que la dosis "ideal" es completamente teórica y no demostrable por cualquier ensayo biológico, uno debe descansar en los resultados de grandes ensayos clínicos para estimar la dosis mejor. De los datos del ensayo, ISIS-2⁽⁵⁾ la dosis de 162 mg/día ha sido la norma del oro en los SCA, prior a la era de ICP. La base por dosificar la aspirina en la ICP a 325 mg/día fue el resultado de un pequeño estudio controlado de pacientes con no-SCA antes que entrar en uso los stents "drug-eluting" (secretores de drogas).⁽¹⁷⁾ Las dosis que oscilan entre 75 a 325 mg han sido las más usadas en los pacientes con SCA, sin embargo, hay diferencias de opinión entre las dosis de 75 a 100 mg o 300 a 325 mg para el uso rutinario en los pacientes los SCA o ICP (intervención coronaria percutánea).^(17,18)

Las antiguas guías recomendaron dosis moderadas de aspirina (162-325 mg) durante por lo menos 1 mes después del cuadro de SCA e implantación del stent.^(18,19) Sin embargo, las pautas actuales de los SCA defienden dosis más bajas de aspirina (75-162 mg), y basa esta recomendación en los resultados observacionales. "Un análisis del ensayo TRITON-TIMI 38 Study",⁽²⁰⁾ hace pensar que un aumento de dosis puede resultar en un aumento del sangramiento. La mayor proporción de sangramiento fue de 2,0 % en pacientes que toman menos de 100 mg de aspirina, 2,3 % con 100-200 mg, y 4,0 % con mayor de 200 mg por día.

Por consiguiente, se prefieren las dosis más bajas de aspirina de 75-162 mg por día para el tratamiento a largo plazo. Muy recientemente se actualizaron las Guías del 2012 del Colegio Americano de Neumólogos, Colegio Americano de Cardiología/Asociación Americana del Corazón (American College of Chest Physicians guidelines and 2013 American College of Cardiology/American Heart Association),⁽⁸⁾ para el tratamiento del STEMI, donde se recomienda de 75-100 mg y 81 mg de aspirina, respectivamente.⁽¹²⁾ Mientras las guías del 2013 para el STEMI (infarto sin ST) recomiendan una dosis de aspirina de mantenimiento de 81-325 mg indefinidamente. Otras guías sugieren el uso de 81 mg/día como mantenimiento.⁽¹³⁾ Estas recomendaciones están basadas en el ensayo "Effects of aspirin dose on ischaemic events and bleeding after percutaneous coronary intervention: insights from the PCI-CURE study",⁽²¹⁾ y el CURRENT-OASIS 7,⁽²²⁾ donde la dosis de 75-100 mg mostró

similar resultado que la dosis superior (300-325 mg), para reducir los eventos cardiovasculares, pero con menor riesgo de sangramiento.

En estos momentos existen abundantes datos acerca de la comparación en la eficacia clínica de aspirina 81 mg contra la aspirina 325 mg.^(11,12,22) La mayoría de estos datos provienen de comparaciones indirectas y datos observacionales. Estos análisis retrospectivos no muestran ninguna mejoría en forma consistente en la eficacia con una mayor dosificación de la aspirina.

Los criterios internacionales, como se ha visto, fluctúan, aunque casi todos están de acuerdo con el uso de dosis bajas. La formulación de Cuba de 125 mg no es muy frecuente en otras latitudes. No hemos podido encontrar grande metaanálisis sobre los resultados y las consecuencias del uso de la aspirina en Cuba; sí se ha encontrado que el rango terapéutico está en menor de 70 mg/dl, y las reacciones adversas graves han sido muy escasas. Sin embargo, la subutilización de la misma ha facilitado el reinfarto del miocardio, por lo que este grupo entiende que la dosificación de la aspirina utilizada (125 mg) como profilaxis de la enfermedad vascular es adecuada.

El ensayo CURRENT-OASIS 7,⁽²²⁾ que fue un ensayo clínico controlado con 25 086 pacientes portadores de síndrome coronario agudo con clopidogrel con doble dosis (600 mg dosis de ataque el 1er día, seguido con 150 mg diariamente durante 7 días, y 75 mg diarios después) o clopidogrel con la dosis normal (300 mg dosis de ataque y 75 mg diariamente después de esto) y aspirina a altas dosis (300-325 mg diariamente) o aspirina a baja dosis (75-100 mg diariamente), no se encontró ninguna diferencia significativa entre las altas o bajas dosis de aspirina con respecto al objetivo primario (4,2 contra 4,4 %; HR: 0,97; 95 % CI: 0,86-1,09; p = 0,61). No obstante, los pacientes asignados al régimen de aspirina a altas dosis tenían una reducción significativa en la isquemia recurrente (24 eventos menos; 41 [0,3 %] contra 65 [0,5 %]; HR: 0,63; 95 % CI: 0,43-0,94; p = 0,02) y numéricamente la más baja mortalidad por todas las causas (41 muertes menos; 273 [2,2 %] contra 314 [2,5 %]; HR: 0,87; 95 % CI: 0,74-1,03; p = 0,10). Sin embargo, esto se complejiza por el hecho que estos pacientes también recibieron de 150 mg de clopidogrel por 7 días contra 75 mg de clopidogrel.⁽²²⁾

También en este estudio, más de dos tercios de los pacientes habían recibido intervención cardiaca percutánea. En este subgrupo los datos no reflejaron diferencias en la aspirina a altas y a bajas dosis, con respecto a la eficacia primaria y el objetivo final, pero sí tuvo una reducción significativa de la isquemia recurrente (31 [0,4 %] contra 56 [0,7 %]; el riesgo relativo: 0,56; 95 % CI: 0,36-0,88; p = 0,011) y un aumento significativo de sangramiento (5,0 contra 4,3 %; el riesgo relativo: 1,18; 95 % CI: 1,03-1,36; p = 0,019).⁽²²⁾

Se ha demostrado una interacción estadística entre el clopidogrel y la dosificación de la aspirina (p = 0,04 para la interacción), donde la menor frecuencia de eventos negativos ocurre en el grupo de altas dosis de aspirina y clopidogrel.⁽²³⁾ Sin embargo, la sobreinterpretación de esos resultados no puede opacar el efecto opuesto obtenido con el ticagrelor, el cual se encontró superior al clopidogrel, pero solo cuando se usó con la aspirina a dosis menores de 100 mg.⁽²⁴⁾ Los pacientes que recibieron la aspirina a dosis mayor que 100 mg parecían no tener beneficio con el ticagrelor, y sí más sangramiento. Sin embargo, la agencia americana de drogas y alimentos (FDA, por sus siglas en inglés) revisó las contradicciones existentes en la interacción del ticagrelor y la aspirina en dosis superiores a 300 mg, donde no encontró un aumento significativo

de la mortalidad por todas las causas (HR: 1,27; 95 % CI: 0,84-1,93; p = 0,262) o cardiovascular (HR: 1,39; 95 % CI: 0,87-2,2; p = 0,170).^(24,25)

Sin embargo, en pacientes diabéticos (independiente si usaran ticagrelor o clopidogrel) existió una reducción significativa de los eventos mayores de tipo cardiovascular (HR: 0,49; 95 % CI: 0,34-0,63; p <0,0001), mortalidad por todas las causas a los 30 días (HR: 0,33; 95 % CI: 0,20-0,56; p <0,0001) y mortalidad a los 30 días por enfermedad cardiovascular (HR: 0,35; 95 % CI: 0,22-0,55; p <0,0001) usando altas dosis de aspirina (≥ 300 mg).^(17,25) Aunque aún en los momentos actuales se necesitan más datos para poder determinar la dosis óptima de aspirina, sobre todo en los pacientes diabéticos que usan ticagrelor o clopidogrel.

Tampoco ha sido posible demostrar ninguna interacción estadística entre la aspirina y el prasugrel.⁽²⁶⁾ Sí se demostró que el prasugrel mantuvo una elevada eficacia, pero con un aumento en el riesgo de sangramiento comparado con el clopidogrel independiente de la dosis de aspirina.⁽²⁵⁾ Es bien conocido que el prasugrel y ticagrelor son potentes inhibidores de agregación plaquetaria inducido por el adenosin difosfato (ADP), estos agentes también han mostrado bloquear las vías mediadas por el tromboxano, lo que cuestiona si es necesaria la administración de aspirina junto con estos antiplaquetarios.^(27,28) Varios estudios farmacodinámicos han mostrado que la aspirina proporciona solo un débil efecto antiplaquetario cuando se usó con los potentes inhibidores de la prostaglandina P2Y12.⁽²⁸⁻³⁰⁾ En este momento, ningún ensayo clínico ha probado el impacto de aspirina en la presencia de un bloqueador del receptor P2Y12.^(28,31)

CONCLUSIONES

Aunque la dosificación de la aspirina ha cambiado dramáticamente durante los últimos años, todavía a pesar de los numerosos ensayos clínicos, la dosis apropiada de la aspirina para los pacientes con síndrome coronario agudo es incierta. Algunos estudios farmacológicos han demostrado que la aspirina en dosis de 75-100 mg/día ofrece igual eficacia que dosis más altas, y que estas bajas dosis de aspirina pueden ser más seguras con un menor riesgo de sangramiento. Todavía la incertidumbre permanece de si el uso uniforme de aspirina a dosis bajas puede aplicarse a todos los pacientes, o si se necesita una dosificación acorde a las características especiales de cada paciente en poblaciones que están en el riesgo de experimentar una elevada actividad residual de las plaquetas. No obstante, el peso de evidencia y las pautas actuales apoyan las dosis bajas de aspirina (es decir, 81 mg en los Estados Unidos y 75-100 mg en Europa) para la mayoría de los pacientes portadores de síndrome coronario agudo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Boon N, Boyle R., Bradbury K, Buckley J, Connolly S, Craig S, Wood D. Joint British Societies' consensus recommendations for the prevention of cardiovascular disease (JBS3). *Heart*. 2014; 100(Suppl 2). Citado en PubMed; PMID: 24667225.
- 2- DiNicolantonio JJ, Norgard NB, Meier P, Lavie CJ, O'Keefe JH, Niaz AK, et al. Optimal Aspirin Dose in Acute Coronary Syndromes. *Future Cardiol*. 2014; 10(2): 291-300. Citado en PubMed; PMID: 24762255.
- 3- Ogilvie IM, Newton N, Welner SA, Cowell W, Lip GY. Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med*. 2010; 123(7): 638-45. Citado en PubMed; PMID: 20609686.
- 4- Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *J Am Coll Cardiol*. 1988; 12(6 Suppl A): 3A-13A. Citado en PubMed; PMID: 2903874.
- 5- Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009; 373(9678): 1849-60. Citado en PubMed; PMID: 19482214.
- 6- Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L, et al. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic impact goal through 2020 and beyond. *Circulation*. 2010; 121(4): 586-613. Citado en PubMed; PMID: 20089546.
- 7- O'Brien EC, Holmes DN, Ansell JE, Allen LA, Hylek E, Kowey PR, et al. Physician practices regarding contraindications to oral anticoagulation in atrial fibrillation: findings from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) registry. *Am Heart J*. 2014; 167(4): 601-9. Citado en PubMed; PMID: 24655711.
- 8- Baigent C, Sudlow C, Collins R, Peto R. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002; 324(7329): 71-86. Citado en PubMed; PMID: 11786451.
- 9- Harjai KJ, Shenoy C, Orshaw P, Usmani S, Singh M, Boura J, et al. Low-dose versus high-dose aspirin after percutaneous coronary intervention: analysis from the Guthrie Health off-label Stent (GHOST) registry. *J Interv Cardiol*. 2011; 24(4): 307-14. Citado en PubMed; PMID: 21790788.
- 10- Berger JS, Sallum RH, Katona B, Maya J, Ranganathan G, Xu Y, et al. Is there an association between aspirin dosing and cardiac and bleeding events after treatment of acute coronary syndrome? A systematic review of the literature. *Am Heart J*. 2012; 164(2): 153-62. Citado en PubMed; PMID: 22877800.

11- Husted SE, Kraemmer Nielsen H, Krusell LR. Acetylsalicylic acid 100 mg and 1000 mg daily in acute myocardial infarction suspects: a placebo-controlled trial. *J Intern Med.* 1989;226(5): 303-10. Citado en PubMed; PMID: 2681509.

12- Vandvik PO, Lincoff AM, Gore JM, Gutterman DD, Sonnenberg FA, Alonso-Coello P, et al. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis*, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl.):637S-68S. Citado en PubMed; PMID: 22315274.

13- O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2013;127(4):529-55. Citado en PubMed; PMID: 23247303.

14- CURRENT-OASIS 7 Investigators, Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Diaz R, Eikelboom JW, et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2010;363(10):930-42. Citado en PubMed; PMID: 20818903.

15- Spectre G, Arnetz L, Östenson CG, Brismar K, Li N, Hjemdahl P. Twice daily dosing of aspirin improves platelet inhibition in whole blood in patients with Type 2 diabetes mellitus and micro- or macrovascular complications. *Thromb. Haemost.* 2011;106(3): 491-9. Citado en PubMed; PMID: 21800009.

16- Dillinger JG, Drissa A, Sideris G, Bal dit Sollier C, Voicu S, Manzo Silberman S, et al. Biological efficacy of twice daily aspirin in Type 2 diabetic patients with coronary artery disease. *Am Heart J.* 2012;164(4):600-6. Citado en PubMed; PMID: 23067920.

17- Addad F, Chakroun T, Elalamy I, Abderazek F, Chouchene S, Dridi Z, et al. Antiplatelet effect of once- or twice-daily aspirin dosage in stable coronary artery disease patients with diabetes. *Int J Hematol.* 2010;92(2):296-301. Citado en PubMed; PMID: 20725815.

18- 2012 Writing Committee Members, Jneid H, Anderson JL, Wright RS, Adams CD, Bridges CR, Casey DE Jr, et al. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation.* 2012;126(7):875-910. Citado en PubMed; PMID: 22800849.

19- Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation.* 2011;124(23):574-651. Citado en PubMed; PMID: 22064598.

- 20- Kohli P, Udell J, Murphy S, Cannon CP, Antman EM, Braunwald E, et al. Discharge aspirin dose and clinical outcomes in patients with ACS: an analysis from the TRITON-TIMI 38 study (trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-thrombolysis in myocardial infarction 38). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(3):225-332. Citado en PubMed; PMID: 24140678.
- 21- Jolly SS, Pogue J, Haladyn K, Peters RJ, Fox KA, Avezum A, et al. Effects of aspirin dose on ischaemic events and bleeding after percutaneous coronary intervention: insights from the PCI-CURE study. *Eur Heart J*. 2009;30(8):900-7. Citado en PubMed; PMID: 18819961.
- 22- Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet*. 2010;376(9748):1233-43. Citado en PubMed; PMID: 20817281.
- 23- Berger JS, Brown DL, Burke GL, Oberman A, Kostis JB, Langer RD, et al. Aspirin use, dose, and clinical outcomes in postmenopausal women with stable cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Observational Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009;2(2):78-87. Citado en PubMed; PMID: 20031819.
- 24- Mehta SR, Van de Werf F. A randomized comparison of a clopidogrel high loading and maintenance dose regimen versus standard dose and high versus low dose aspirin in 25,000 patients with acute coronary syndromes. Barcelona: European Society of Cardiology European Congress; 2009 .
- 25- Mahaffey KW, Wojdyla DM, Carroll K, Becker RC, Storey RF, Angiolillo DJ, et al. Ticagrelor compared with clopidogrel by geographic region in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation*. 2011;124(5):544-54. Citado en PubMed; PMID: 21709065.
- 26- DiNicolantonio JJ, Serebruany VL. Challenging the FDA black box warning for high aspirin dose with ticagrelor in patients with diabetes. *Diabetes*. 2013;62(3):669-71. Citado en PubMed; PMID: 23431005.
- 27- Administration UFaD. FDA ticagrelor review of complete response - drug approval package [Internet]. USA: US Department of Health & Human Services; 2011 [citado 15 Ene 2015]. Disponible en: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/022433Orig1s000MedR.pdf
- 28- Armstrong PC, Leadbeater PD, Chan MV, Kirkby NS, Jakubowski JA, Mitchell JA. In the presence of strong P2Y12 receptor blockade, aspirin provides little additional inhibition of platelet aggregation. *J Thromb Haemos*. 2011;9(3):552-61. Citado en PubMed; PMID: 21143373.
- 29- Bhavaraju K, Georgakis A, Jin J, Gartner TK, Tomiyama Y, Nurden A, et al. Antagonism of P2Y12 reduces physiological thromboxane levels. *Platelets*. 2010;21(8):604-9. Citado en PubMed; PMID: 21067313.

30- Leadbeater PD, Kirkby NS, Thomas S, Dhanji AR, Tucker AT, Milne GL, et al. Aspirin has little additional anti-platelet effect in healthy volunteers receiving prasugrel. *JThromb Haemost.* 2011;9(10):2050-6. Citado en PubMed; PMID: 21794076.

31- Kirkby NS, Leadbeater PD, Chan MV, Nylander S, Mitchell JA, Warner TD. Antiplatelet effects of aspirin vary with level of P2Y12 receptor blockade supplied by either ticagrelor or prasugrel. *J Thromb Haemost.* 2011;9(10):2103-5. Citado en PubMed; PMID: 21812912.

Recibido: 21 de febrero de 2015.

Aceptado: 21 de mayo de 2015.

Dr. Alfredo Enrique Arredondo Bruce. Hospital Clínico Quirúrgico Docente Amalia Simoni. Ave. Finlay km 3½. Camagüey, Cuba. Correo electrónico: alfredoab@finlay.cmw.sld.cu