

Tratamiento Antiagregante Plaquetario en la Enfermedad Renal Crónica

Aleix Cases Amenós^a, Ginés Escolar Albaladejo^b, Manuel Vera Rivera^a, Maribel Díaz-Ricart^c, José Luis Gorriz Teruel^d

^a Servicio de Nefrología. Hospital Clínic. Universitat de Barcelona. IDIBAPS. Barcelona

^b Universitat de Barcelona. IDIBAPS. Barcelona. Spain. Servicio de Hemoterapia y Hemostasia. CDB.

^c Universitat de Barcelona. IDIBAPS. Barcelona. Servicio de Hemoterapia y Hemostasia. CDB

^d Servicio de Nefrología. Hospital Clínico Universitario. INCLIVA. Valencia.

Fecha actualización: 08/05/2018

TEXTO COMPLETO

Introducción

Las guías clínicas recientes han incorporado la enfermedad renal crónica (ERC) como un factor de riesgo cardiovascular (CV) [1] [2], e incluso en algunas de ellas la presencia de ERC clasifica a los pacientes como de riesgo cardiovascular alto o muy alto [1]. La prevalencia de ERC es mayor en pacientes con enfermedad CV que en la población general, y su presencia se asocia con un peor pronóstico, tanto de eventos isquémicos y trombóticos, como de mortalidad o de sangrado [3] [4] [5]. En registros de pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) o intervenciones coronarias percutáneas (PCI) entre el 35 y el 40% de pacientes tienen criterios de ERC [6] [7].

La ERC se asocia con un mayor riesgo de trombosis [8] [9], y de sangrado [10]. Por un lado, la disfunción endotelial y una hipercoagulabilidad (aumento de la actividad procoagulante de los factores XII, XI, IX, VIII, VII, X y II y disminución de la actividad anticoagulante de proteína C, proteína S, antitrombina III, plasminógeno y activador del plasminógeno tisular) favorecerían la trombosis en la ERC. Por otro lado, existe una alteración de la hemostasia primaria en estos pacientes, secundaria a una disfunción plaquetar y una alteración de la interacción plaqueta-subendotelio, que incrementaría el riesgo de sangrado. Esta disfunción plaquetar está relacionada con una disminución del número de gránulos densos, con menor liberación de ADP y serotonina, así

como alteraciones en la activación plaquetar que dependen del ácido araquidónico o de la GPIIb/IIIa [10] [11] (Tabla 1). El sangrado como complicación ha emergido como un predictor independiente de efectos adversos, incluida la mortalidad, en pacientes con enfermedad CV [12] y la asociación entre sangrado intrahospitalario y ERC en pacientes con SCA confiere un peor pronóstico que la presencia de cada uno por separado [13].

El tratamiento antiagregante es fundamental en el arsenal terapéutico de los pacientes con patología CV. La doble antiagregación con aspirina (AAS) y un inhibidor del receptor P2Y12 (TAPD) es fundamental en pacientes con SCA o tras PCI. Sin embargo, ello se ha asociado con un aumento del riesgo de sangrado, especialmente con los nuevos inhibidores del receptor P2Y12 (prasugrel, ticagrelor), que son más potentes que clopidogrel, lo cual puede ser especialmente relevante en pacientes con ERC.

Las evidencias sobre la eficacia y seguridad del tratamiento antiagregante en prevención primaria o secundaria y su relación riesgo-beneficio en la ERC son escasas, especialmente en pacientes con ERC severa o terminal, ya que estos pacientes han sido excluidos de la mayoría de ensayos clínicos que han demostrado los beneficios de estos tratamientos en pacientes con patología CV [14] o están infrarepresentados. Además, la farmacocinética y/o la farmacodinámica de estos fármacos puede verse alterada en la ERC, lo que puede generar errores de dosificación, una respuesta inadecuada (por exceso o por defecto), e incrementar el riesgo de efectos adversos. La reactividad plaquetaria alta durante el tratamiento antiagregante (HPR) (hiporespuesta al mismo) se ha asociado con un aumento de riesgo de eventos trombóticos y sangrado, y la ERC se ha asociado con un mayor riesgo de reactividad plaquetaria durante el tratamiento con AAS, clopidogrel e incluso a ambos [15] [16].

Otro aspecto a considerar es el posible efecto deletéreo de AAS sobre la progresión de la ERC, lo cual es especialmente relevante en pacientes con ERC avanzada, ya que puede acelerar su necesidad de inicio de tratamiento sustitutivo renal [17].

Finalmente, el uso de fármacos cardioprotectores, incluyendo el tratamiento antiagregante, está infrautilizado en esta población, probablemente debido a la falta de evidencia de su eficacia, a un cierto nihilismo terapéutico y/o a la reticencia a prescribirlos en esta población con un mayor riesgo de sangrado [5] [18]. Todo ello podría justificar, en parte, el peor pronóstico de la enfermedad CV en los pacientes renales.

Farmacocinética del tratamiento antiagregante en la ERC

En general, los agentes antiagregantes no precisan ajustes de dosis en presencia de ERC, con la excepción de cilostazol, ya que la eliminación de sus metabolitos es primariamente renal, como puede verse en la (Tabla 2) en la que se describen aspectos relacionados con la farmacocinética y ajuste de dosis en la ERC de los diferentes agentes antiagregantes [19].

La AAS inhibe la ciclooxigenasa-1, inhibiendo la formación de tromboxano A2. Las tienopiridinas (clopidogrel y prasugrel) son profármacos que precisan de su activación a través de citocromos y sus metabolitos activos inhiben irreversiblemente el receptor P2Y12, inhibiendo la activación y agregación plaquetarias inducidas por ADP. Clopidogrel está indicado en la prevención secundaria de eventos CV en pacientes con SCA con o sin PCI, en pacientes con AVC isquémico precoz y en pacientes con enfermedad vascular periférica. Prasugrel es más potente, tiene un inicio de acción más rápido y menor variabilidad interpaciente que clopidogrel. Está indicado en pacientes con SCA sometidos a PCI, está contraindicado en pacientes con historia previa de ictus/accidente isquémico transitorio (AIT) o hemorragia intracraneal o insuficiencia hepática grave (Child C) y se desaconseja su uso en pacientes mayores de 75 años o peso < 60 kg. Ticagrelor es un inhibidor directo y reversible del receptor P2Y12. Su indicación es el SCA o antecedentes de IM y alto riesgo de desarrollar un evento aterotrombótico. Ticagrelor puede aumentar los niveles de creatinina, por lo que se aconseja monitorizar la función renal, especialmente en pacientes \geq 75 años, pacientes con ERC moderada/grave y aquellos que estén recibiendo tratamiento concomitante con un antagonista del receptor de la angiotensina. Ticagrelor está contraindicado en casos de hemorragia intracraneal, insuficiencia hepática grave y la administración concomitante de inhibidores potentes de CYP3A4. Dipyridamol es un inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE), especialmente GMPC-PDE, e inhibe la captación de adenosina en eritrocitos, plaquetas y células endoteliales, aumentando la concentración local de adenosina que actúa sobre el receptor A2 plaquetario, estimulando la adenilciclase plaquetaria y, por tanto, aumentando los niveles de AMP cíclico plaquetario. Cilostazol es un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo III, que inhibe la degradación de AMP cíclico. La indicación actual de cilostazol es la mejora de la distancia máxima recorrida y distancia recorrida sin dolor que pueden cubrir los pacientes con claudicación intermitente, y está contraindicado en aclaramientos de creatinina < 25 ml/min según ficha técnica

Respecto a la farmacodinámica, como ya se ha comentado antes, la respuesta antiagregante a AAS [15] [20] [21] [22] [23] [24] [25] [26] [27] esta disminuida en la ERC y/o en diálisis en la mayoría de estudios, aunque en algunos se pierde la significación tras ajustar por comorbilidades [27] y en otros no se observaron diferencias en la respuesta según la función renal [28] [29] [30]. De forma similar, la mayoría de estudios refieren una mayor prevalencia de HPR a clopidogrel en pacientes con ERC o en diálisis [16] [23] [27] [29] [31] [32] [33] [34] [35] [36] [37], pero no en todos [30] [38] [39] [40], así como al tratamiento dual (TAPD) [22] [23] [27] [41]. Estas diferencias entre los estudios pueden deberse a las diferentes dosis usadas (tanto dosis de carga como de mantenimiento) o a diferencias en la metodología utilizada. En algunos estudios se ha correlacionado la HPR con el filtrado glomerular estimado (FGe) [15] [23] [31] [32] [35]. Una respuesta antiagregante disminuída se asocia con eventos isquémicos y de sangrado y un peor pronóstico también en esta población [27] [32] [33] [39]. La prevalencia de HPR es baja con los nuevos antiagregantes (prasugrel, ticagrelor), aunque su mayor potencia podría favorecer el riesgo de sangrado en la ERC [42] [43] [44].

Antiagregantes plaquetarios: Eficacia y

seguridad en la ERC

La eficacia y seguridad del tratamiento antiagregante en la prevención primaria y secundaria del riesgo CV en la ERC avanzada y terminal está lejos de estar demostrado por la falta de evidencia en estudios aleatorizados [14] o la falta de estudios con un tamaño muestral adecuado específicamente para esta población.

En un análisis post hoc del estudio Hypertension Optimal Treatment (HOT) en pacientes hipertensos, la AAS a dosis bajas redujo el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con ERC; este beneficio compensaba el aumento del riesgo de sangrado, el cual no difirió entre los diferentes estadios de ERC; y no se objetivó un efecto deletéreo sobre la función renal [45]. Estos resultados no se han confirmado en otro ensayo clínico en pacientes diabéticos con ERC [46], ni en un estudio prospectivo en pacientes con nefropatía diabética [47]. En otro estudio retrospectivo, la incidencia de eventos CV ateroscleróticos en pacientes con ERC usando el propensity score matching fue superior en aquellos que recibían AAS, mientras que la mortalidad total o el riesgo de sangrado no fueron significativamente diferentes. Sin embargo, el riesgo de eventos renales (muerte renal o doblar los niveles de creatinina) se asociaron significativamente con el uso de AAS [48]. Asimismo, en un reciente metaanálisis de 3 ensayos en pacientes con ERC no en diálisis (HOT, HARP y JPAD) AAS (a dosis ente 75 y 100 mg/día) no demostró una reducción significativa del riesgo CV o de mortalidad, pero si un aumento de casi el doble del riesgo de sangrado mayor [49]. El uso de AAS tampoco ha demostrado un beneficio en la prevención del ictus en pacientes con ERC avanzada [14].

En prevención secundaria, las evidencias sugieren un beneficio del tratamiento con AAS en pacientes con ERC en estudios retrospectivos o de registros [50] [51]. En un análisis retrospectivo de pacientes consecutivos ingresados en un hospital por SCA, en el subgrupo de pacientes con ERC, el uso previo de AAS o de estatinas se asoció con una reducción del riesgo de admisión por infarto de miocardio (IM) con elevación del segmento ST [50]. Sin embargo, en un registro de pacientes que habían sufrido un SCA la presencia de ERC moderada-severa o de anemia se asociaban con un mayor riesgo de mortalidad durante el seguimiento, mientras que la trombolisis durante la hospitalización o la prescripción de betabloqueantes, AAS, tratamiento hipolipemiente al alta se asociaban con una menor mortalidad. Sin embargo, el efecto protector de AAS se atenuaba con la peor función renal, siendo no significativa en la ERC severa [52].

Actualmente sólo dos estudios han analizado la eficacia y seguridad del tratamiento antiagregante en pacientes en diálisis. En el estudio ¿Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study¿ (DOPPS) en pacientes en hemodiálisis, en aquellos que recibían AAS no se observó una reducción de la mortalidad total, pero sí de eventos cerebrovasculares (AVC), aunque también un aumento de eventos cardiacos y de IM en la población global, con resultados similares en pacientes con enfermedad coronaria, sin un aumento del riesgo de sangrado gastrointestinal [53]. En otro estudio prospectivo en pacientes en diálisis la administración de AAS no redujo el riesgo de mortalidad, enfermedad CV, ni de AVC [54]. En un metaanálisis ya clásico se observó una reducción del 41% del riesgo de eventos CV en pacientes en diálisis, sin un aumento del riesgo de sangrado, pero que se basó en muy pocos eventos y probablemente refleje una situación diferente de la actual [55]. Existen evidencias positivas del uso de AAS en prevención secundaria en diálisis [51] [56]. Asimismo, AAS, pero no clopidogrel, redujo el riesgo de ictus en prevención secundaria en un

estudio en pacientes en diálisis que habían sufrido un ictus previo [57]. Por otro lado, los pacientes en diálisis presentan mayor riesgo de sangrado con AAS, especialmente en combinación otros antiagregantes y cumarínicos [58].

Los estudios que han evaluado el efecto de clopidogrel en la prevención CV en pacientes con ERC, ha dado resultados controvertidos. La mayoría de resultados son fruto de análisis post hoc que han evaluado su efecto como terapia TAPD asociado al tratamiento estándar con AAS en prevención secundaria. En el estudio Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance (CHARISMA) en pacientes con enfermedad CV establecida (sintomáticos) o múltiples factores de riesgo CV (asintomáticos), se observó un aumento la mortalidad total y CV en el subgrupo de pacientes con nefropatía diabética que recibieron clopidogrel más AAS vs aspirina sola [59]. De forma similar en el estudio Clopidogrel in Unstable angina to Prevent Recurrent Events (CURE) en pacientes con SCA se objetivó un beneficio menor y no significativo sobre el riesgo del evento isquémico primario en pacientes con FGe < 64 ml/min, así como un aumento del riesgo de sangrado menor o mayor, sin diferencias entre estratos de función renal [60]. En el estudio Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation (CREDO), clopidogrel no redujo el riesgo de eventos CV en pacientes con ERC moderada que se sometieron a una PCI, pero si un aumento del riesgo de sangrado, aunque sin diferencias entre estratos de función renal [61]. En un análisis post hoc del registro Assessment of Dual Antiplatelet Therapy With Drug-Eluting Stents (ADAPT-DES) los pacientes con ERC tenían una mayor prevalencia de hiporespuesta a clopidogrel, lo que se asociaba a un mayor riesgo de eventos CV, independientemente de la función renal [62]. Sin embargo, en otro registro de pacientes con SCA de Taiwan el tratamiento con clopidogrel redujo el riesgo de muerte y MACE a los 12 meses en el subgrupo de pacientes con ERC, sin un aumento del riesgo de sangrado. Aquellos pacientes con ERC que no recibían clopidogrel tenían el peor pronóstico a 12 meses y se observó un efecto aditivo negativo (presencia de ERC y no recibir clopidogrel) sobre el evento primario [63]. En un análisis post hoc del estudio CHANCE en pacientes con ictus isquémico menor o AIT de alto riesgo el tratamiento precoz (24 h) con la combinación de AAS y clopidogrel durante 21 días seguido de clopidogrel durante 90 días redujo el riesgo de ictus a los 90 días en pacientes con función renal preservada o levemente reducida, pero no en pacientes con FGe < 60 ml/min/1.73 m², aunque no aumentó el riesgo de sangrado [64].

En una revisión y metaanálisis del efecto del tratamiento antiagregante en pacientes con SCA o PCI el tratamiento con inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa o clopidogrel añadidos al tratamiento estándar no mostró efecto beneficioso sobre la mortalidad total o CV, el IM o revascularización coronaria y aumentó el riesgo de sangrado grave y leve, aunque el grado de calidad de la evidencia era bajo. En pacientes con enfermedad CV estable o de alto riesgo y ERC, el tratamiento antiagregante no redujo la mortalidad total, ni CV, pero sí redujo el riesgo de IM fatal y no fatal, también con un nivel de evidencia fue bajo. En este subgrupo de pacientes estables, el tratamiento con tienopiridinas en pacientes con ERC se asoció con un aumento de mortalidad, aunque basado en un análisis de subgrupos de pocos ensayos y considerado poco fiable. La frecuencia de AVC se redujo de forma no significativa con el uso de agentes antiagregantes. Por otro lado, el riesgo de sangrado menor aumentó significativamente en un 70%, mientras el riesgo de sangrado mayor aumentó un 29%, aunque no fue significativo [65].

La posible ausencia de efecto beneficioso de clopidogrel en prevención secundaria en la ERC,

que parece intuirse de los análisis post hoc de los pocos estudios disponibles, podría deberse a la mayor prevalencia de HPR a este fármaco o la terapia dual en la ERC anteriormente mencionada, la cual se ha asociado con un peor pronóstico también en esta población [27] [32] [33] [39]. Como posibles mecanismos que expliquen la mayor prevalencia de resistencia a clopidogrel en la ERC se han invocado: la alteración del metabolismo no renal de clopidogrel en la uremia; una mayor actividad plaquetaria basal y/o mayores niveles y/o actividad del Factor von Willebrand [32]. En este sentido, en pacientes sujetos a PCI la asociación de ERC y una reactividad plaquetaria alta o baja a clopidogrel fue un potente predictor de eventos adversos [39]. Para ello, en pacientes con SCA o tras PCI y ERC se han propuesto como alternativas a la HPR a clopidogrel el uso de dosis mayores de clopidogrel, tanto de carga como de mantenimiento [66] [67] [68], aunque en otros estudios esta práctica no mejora la respuesta antiagregante en esta población [37], o seguir el tratamiento dual durante más tiempo (> 12 m) [69].

Respecto al riesgo de sangrado el metaanálisis anteriormente mencionado [65] podría sobreestimar el riesgo de sangrado de dosis bajas de AAS. En el estudio UK-Heart and Renal Protection (UK-HARP) el tratamiento con AAS (100 mg/d) no aumentó el riesgo de sangrado mayor, aunque si triplicó el riesgo de sangrado menor [70], mientras en el estudio DOPPS el riesgo de sangrado gastrointestinal no aumentó en pacientes en hemodiálisis [53]. Sin embargo, en el metanálisis de Major y cols el tratamiento con AAS aumenta el riesgo de sangrado mayor en la ERC no en diálisis [49], aunque no en otro estudio [71], así como en otros estudios en pacientes en diálisis [71] [72]. En una revisión sistemática en pacientes en hemodiálisis, el riesgo de sangrado sólo aumentaba con AAS a dosis > 300 mg/día o asociada a otros antiagregantes [58]. Otros estudios han confirmado que la combinación de AAS con clopidogrel, warfarina o los nuevos anticoagulantes orales aumentan el riesgo de sangrado en esta población [57] [71] [72].

Algunas evidencias de registros sugieren que la prevalencia de HPR durante el tratamiento con prasugrel y ticagrelor es menor en pacientes con ERC e incluso son más potentes en esta población que en aquellos sin ERC, lo que podría traducirse en un aumento del riesgo de sangrado [42]. Además, la presencia de HPR con clopidogrel es prevenida con los nuevos antiagregantes en pacientes en hemodiálisis [73] [74]. Estos nuevos antiagregantes podrían ser superiores a clopidogrel en la prevención secundaria en la ERC, como sugieren estudios post hoc en pacientes con SCA. Los datos con prasugrel son contradictorios. Mientras en el Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel¿Thrombolysis in Myocardial Infarction (TRITON¿TIMI) 38 aquellos pacientes con ERC y SCA con PCI que recibieron Prasugrel tuvieron una reducción absoluta de MACE similar a aquellos sin ERC [75], en pacientes con ERC y SCA que no recibieron una estrategia invasiva se observó una tendencia a un peor pronóstico en aquellos que recibieron Prasugrel [76]. En ninguno de ambos estudios prasugrel se asoció a un aumento del riesgo de sangrado fatal. En el Platelet inhibition and Patients Outcomes (PLATO), los pacientes con ERC que recibieron ticagrelor presentaron una reducción del evento primario respecto a clopidogrel, sin un incremento del riesgo de sangrado mayor o fatal [77]. Asimismo, en el Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin¿Thrombolysis in Myocardial Infarction 54 (PEGASUS-TIMI 54) el tratamiento con ticagrelor a dosis de 90 mg/12 h o 60 mg/12 vs clopidogrel en pacientes con antecedentes de IM (1-3 años) y alto riesgo redujo el riesgo de MACE a costa de un incremento del riesgo de sangrado, observándose una reducción similar del riesgo relativo, pero mayor reducción del riesgo absoluto (2.7% vs 0.63%), dado el mayor riesgo CV en esta población, sin un mayor riesgo de sangrado

mayor (aunque si menor) en el subgrupo de pacientes con ERC vs aquellos sin disfunción renal [78] [79]. Por el contrario, en un reciente estudio observacional en pacientes con SCA y PCI, el tratamiento con prasugrel no se asoció con un menor riesgo de MACE comparado con clopidogrel, tras ajustar por otros factores en pacientes con ERC [80]. Todo ello subraya la necesidad de estudios aleatorizados que evalúen la terapia antiagregante óptima en esta población.

Respecto a cilostazol, en un estudio en pacientes en hemodiálisis que sufrieron una PCI el tratamiento adyuvante con cilostazol 200 mg/d a clopidogrel 75 mg/d se asociaba con una menor HPR que clopidogrel a dosis de 75 mg/d o 150 mg/d [37]. En otro estudio en pacientes en hemodiálisis con enfermedad vascular periférica que sufrieron un procedimiento endovascular el tratamiento con cilostazol 100 mg/12h se asoció con un menor riesgo de MACE y de ictus [81]. En otro estudio retrospectivo en pacientes en hemodiálisis con enfermedad vascular periférica, aquellos que recibieron cilostazol 50 mg/12 h tuvieron un menor riesgo de mortalidad total y CV, pero no se describen otros eventos ni los sangrados [82]. En un reciente estudio retrospectivo en pacientes con ERC tratados con IECAs o ARA2 el uso de cilostazol vs otros agentes antiagregantes se asoció a un retraso en la progresión de la ERC en estadio 1 y 2 [83], aunque ello debería ser confirmado en estudios prospectivos. Así pues, a pesar de las limitaciones de ficha técnica para su uso en ERC avanzada, las evidencias sugieren que cilostazol podría ser una buena alternativa antiagregante en estos pacientes, pero se precisan más estudios aleatorizados con un tamaño muestral adecuado que lo confirmen. Además, estos estudios se han hecho en población asiática, por lo que debería confirmarse en otras razas.

Finalmente, existen también dudas sobre si el tratamiento con aspirina puede deteriorar la función renal en pacientes con ERC con estudios positivos [14] [48] [84] y estudios negativos [45] [70] [85] [86], por lo que se recomienda utilizar dosis bajas para minimizar este riesgo. En este sentido hay un ensayo clínico en marcha para evaluar el efecto de AAS 100 mg/d sobre la progresión de la función renal en pacientes con diabetes mellitus, lo que ayudara a aclarar este aspecto [87].

Conclusiones

Existe pues muy poca evidencia de calidad para guiar en la decisión de prescribir tratamiento antiagregante en pacientes con ERC, especialmente en estadios 4-5, tanto en prevención primaria, como en prevención secundaria; lo cual es especialmente preocupante en estos pacientes de riesgo CV alto o muy alto [1]. Además, la presencia de un FGe reducido aumenta el riesgo de morbimortalidad CV en pacientes con patología CV previa [69] [77]. Las recomendaciones se basan en estudios pequeños, estudios observacionales, análisis post hoc o metaanálisis. Se desconoce también si la relación riesgo-beneficio del tratamiento antiagregante es distinta según los diferentes estadios de ERC. Por ello, la indicación del tratamiento antiagregante en la ERC debe individualizarse en función del riesgo-beneficio potencial en cada paciente, la tolerancia y otras características clínicas; aunque no hay tablas validadas en las que basar su prescripción en este grupo de pacientes y sólo se pueden extrapolar los resultados de otras poblaciones. Los autores coincidimos con las guías KDIGO y de prevención CV [1] [2], de que en función de las evidencias disponibles en esta población, el tratamiento con AAS a dosis de 75-100 mg/d estaría indicado en prevención secundaria, si no hay contraindicación, pero no en prevención primaria. Dosis elevadas de AAS (> 100 mg/día) deberían prescribirse con precaución, dada la escasez de datos de beneficios

adicionales, el mayor riesgo de efectos adversos y para minimizar el riesgo de progresión de la ERC. En pacientes con SCA, tratado invasivamente o no, o tras PCI estaría indicada la doble antiagregación con AAS y un bloqueante del receptor P2Y12 durante el tiempo especificado en las guías [1] [88] y seguir posteriormente con AAS a dosis bajas, por extrapolación de lo que estas indican en la población general. Los pacientes con antecedentes de IM, alto riesgo CV y función renal deteriorada también se benefician del tratamiento antiagregante con AAS y ticagrelor 60 mg/12 h en la prevención secundaria de acontecimientos aterotrombóticos [77]. En caso de terapia TAPD, AAS debe utilizarse a dosis bajas 75-100 mg/d [88].

Dado el mayor riesgo aterotrombótico, se postula que los pacientes con ERC podrían ser tributarios de prolongar la terapia TAPD [89], pero como el riesgo de sangrado es mayor en esta población, también podría valorarse la reducción de la duración del tratamiento TAPD, de acuerdo con lo que aconsejan las guías para pacientes con alto riesgo de sangrado [88]. Considerar las nuevas escalas de riesgo de trombosis (DAPT score para prolongar el tiempo de DAPT más allá de 12 meses) y de sangrado (PRECISE-DAPT score) en la valoración del tiempo de tratamiento con terapia TAPD [88]. En este sentido, cuatro recientes estudios han analizado el efecto de la duración de la doble antiagregación en pacientes con ERC o diálisis. En un análisis prospectivo del registro SWEDEHEART el tratamiento dual durante 1 año (comparado con una duración de 3 meses) se asoció con un menor riesgo de muerte, ictus o reinfarto, y un mayor riesgo de sangrado, pero con un claro beneficio neto [90]. En otro estudio, los pacientes con ERC y PCI no se benefician de una prolongación de la doble antiagregación con clopidogrel y AAS más allá de 12 meses, excepto aquellos a los que se les implantaron stents farmacoactivos de primera generación [69]. En pacientes en hemodiálisis, un análisis del registro americano demostró que muchos pacientes abandonaban el tratamiento con tienopiridinas antes del año de tratamiento tras una PCI y ello se asociaba con un peor pronóstico en pacientes que recibían un stent farmacoactivo [91]. En otro estudio de la base de datos del *¿Taiwan's National Health Insurance Research¿* no se observó un beneficio de seguir el tratamiento DAPT más allá de 6 meses en pacientes que recibieron un stent farmacoactivo [92]. Todo ello apoya la necesidad de un enfoque individualizado de la duración del tratamiento TAPD en pacientes con ERC o en diálisis tras un SCA o PCI.

Los nuevos agentes antiagregantes (prasugrel o ticagrelor) podrían ofrecer beneficios vs clopidogrel en prevención secundaria tras SCA (y postIM con ticagrelor), pero se precisan más estudios que demuestren su eficacia, seguridad y perfil de riesgo-beneficio en este subgrupo creciente de pacientes, especialmente en estadios avanzados de la ERC. De hecho, las recientes guías sobre terapia TAPD aconseja el uso de estos nuevos antiagregantes sobre clopidogrel en SCA o postIM (ticagrelor) [88].

Las guías sobre enfermedad vascular periférica recomiendan [93]: 1) en enfermedad carotídea tratamiento antiagregante único en prevención secundaria con AAS, o clopidogrel 75 mg/día como alternativa, salvo TAPD (AAS+clopidogrel) durante 1 mes tras la colocación de un stent carotídeo. 2) En pacientes con enfermedad vascular de extremidades inferiores sintomática se aconseja clopidogrel 75 mg/d, o alternativamente AAS, salvo TAPD durante al menos 1 mes tras colocación de un stent. Sin embargo, los estudios en los que se basan no han analizado el riesgo beneficio en el subgrupo de pacientes con ERC, por lo que se basa en extrapolaciones de la población general

Dado el elevado riesgo cardiovascular y trombótico de estos pacientes y su mayor riesgo de sangrado se precisan urgentemente estudios controlados especialmente diseñados para esta población en la que se demuestren su eficacia, seguridad y perfil de riesgo-beneficio.

TABLAS

Fármaco	Dosis recomendada mantenimiento	Metabolismo y vía de eliminación	Vida media	Efecto de la ERC en la dosis
Aspirina	100-300 mg/d	Met. Hepático. Elim: Renal (pH dependiente)	2-19 h	No ajuste
Clopidogrel	75 mg/d	Met hepático. Elim: Renal (50%) y heces (50%)	6 h	No ajuste
Prasugrel	10 mg/d	Met Hepático. Elim: urinaria (68% meta-bolitos) y heces	7.4 h (2-15h)	No ajuste
Ticagrelor*	SCA 90 mg BID	Met: hepático y Elim fecal/urinaria	7 h y el metabolito activo 8.5 h	No ajuste
	PostIM 60 mg BID			No en diálisis
Dipiridamol	200 mg/d	Biliar	10 h	No ajuste
Cilostazol	50 mg BID	Met. hepático	11 h (aumenta en ERC severa)	No si ClCr > 25 ml/min. Contraindicado si ClCr < 25 ml/min
	100 mg/d	Excreción renal metabolitos		

ClCr: Aclaramiento de creatinina. BID: dos veces al día. SCA: Síndrome coronario agudo. IM: infarto de miocardio. *Puede aumentar los niveles de creatinina sérica

Tabla 1. Factores que influyen la hemostasia en la ERC y ERCT

Fármaco	Dosis recomendada mantenimiento	Metabolismo y vía de eliminación	Vida media	Efecto de la ERC en la dosis
Aspirina	100-300 mg/d	Met. Hepático. Elim: Renal (pH dependiente)	2-19 h	No ajuste
Clopidogrel	75 mg/d	Met hepático. Elim: Renal (50%) y heces (50%)	6 h	No ajuste
Prasugrel	10 mg/d	Met Hepático. Elim: urinaria (68% meta-bolitos) y heces	7.4 h (2-15h)	No ajuste
Ticagrelor*	SCA 90 mg BID	Met: hepático y Elim fecal/urinaria	7 h y el metabolito activo 8.5 h	No ajuste
	PostIM 60 mg BID			No en diálisis
Dipiridamol	200 mg/d	Biliar	10 h	No ajuste
Cilostazol	50 mg BID	Met. hepático	11 h (aumenta en ERC severa)	No si ClCr > 25 ml/min.
	100 mg/d	Excreción renal metabolitos		Contraindicado si ClCr < 25 ml/min

ClCr: Aclaramiento de creatinina. BID: dos veces al día. SCA: Síndrome coronario agudo. IM: infarto de miocardio.
*Puede aumentar los niveles de creatinina sérica

Tabla 2. Antiagregantes, dosis recomendada, vía de eliminación y efecto de la ERC en la dosis

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al al 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*. 2016; 252:207-274. [Pubmed]
2. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int (Suppl)* 2013;3(1):1-308
3. Al Suwaidi JA, Reddan D, Williams K, Pieper KS, Harrington RA, et al. Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 106: 974¿980. [Pubmed]
4. Dumaine RL, Montalescot G, Steg PG, Ohman EM, Eagle K, et al; REACH Registry Investigators. Renal function, atherothrombosis extent, and outcomes in high-risk patients. *Am Heart J*. 2009; 158:141-148. [Pubmed]
5. Fox CS, Muntner P, Chen AY, Alexander KP, Roe MT, et al. Use of evidence-based therapies in short-term outcomes of ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with chronic kidney disease: a report from the National Cardiovascular Data Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network registry. *Circulation* 2010; 121: 357¿365. [Pubmed]

6. Szummer K, Lundman P, Jacobson SH, Schön S, Lindbäck J, Stenestrand U, et al. Influence of renal function on the effects of early revascularization in non-ST-elevation myocardial infarction: data from the Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART) *Circulation*. 2009; 120: 851-858. [Pubmed]
7. Ix JH, Mercado N, Shlipak MG, Lemos PA, Boersma E, Lindeboom W, et al. Association of chronic kidney disease with clinical outcomes after coronary revascularization: the Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS). *Am Heart J*. 2005; 149:512-519 [Pubmed]
8. Ocak G, Vossen CY, Rotmans JI, Lijfering WM, Rosendaal FR, et al. Venous and arterial thrombosis in dialysis patients. *Thromb Haemost*. 2011; 106:1046-1052. [Pubmed]
9. Mahmoodi BK, Gansevoort RT, Næss IA, Lutsey PL, Brækkan SK, et al. Association of mild to moderate chronic kidney disease with venous thromboembolism: pooled analysis of five prospective general population cohorts. *Circulation*. 2012;126: 1964-1971.
10. Escolar G, Díaz-Ricart M, Cases A. Uremic platelet dysfunction, past and present. *Curr Hematol Rep*. 2005; 4:359-367.
11. Castillo R, Lozano T, Escolar G, Revert L, Lopez J, et al. Defective platelet adhesion on vessel subendothelium in uremic patients. *Blood* 1986; 68: 337-342. [Pubmed]
12. Singh M. Bleeding avoidance strategies during percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 2225-2238. [Pubmed]
13. Lin TH, Lai WT, Kuo CT, Hwang JJ, Chiang FT, Chang SC, et al. Additive effect of in-hospital TIMI bleeding and chronic kidney disease on 1-year cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome: data from Taiwan acute coronary syndrome full spectrum registry. *Heart Vessels*. 2015; 30(4):441-450. [Pubmed]
14. Charytan D, Kuntz RE. The exclusion of patients with chronic kidney disease from clinical trials in coronary artery disease. *Kidney Int* 2006; 70: 2021-2030. [Pubmed]
15. Polzin A, Dannenberg L, Sansone R, Levkau B, Kelm M, Hohlfeld T, et al. Antiplatelet effects of aspirin in chronic kidney disease patients. *J Thromb Haemost* 2016; 14: 375-380. [Pubmed]
16. Angiolillo DJ, Bernardo E, Capodanno D, Vivas D, Sabate M, Ferreiro JL, et al. Impact of chronic kidney disease on platelet function profiles in diabetes mellitus patients with coronary artery disease taking dual antiplatelet therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55: 1139-1146. [Pubmed]
17. Hsiao KC, Huang JY, Lee CT, Hung TW, Liaw YP, Chang HR. Different impact of aspirin on renal progression in patients with predialysis advanced chronic kidney disease with or without previous stroke. *Eur J Intern Med*. 2017; 39:63-68. [Pubmed]
18. Kahn MR, Robbins MJ, Kim MC, Fuster V. Management of cardiovascular disease in patients with kidney disease. *Nat Rev Cardiol*. 2013; 10:261-73 [Pubmed]
19. Polo J, Galgo A. Fármacos Antiagregantes: mecanismos de acción. *Med Clin cursos (Barc)* 2011; 3(1): 6-10.
20. Tanrikulu AM, Ozben B, Koc M, Papila-Topal N, Ozben T, Caymaz O. Aspirin resistance in patients with chronic renal failure. *J Nephrol*. 2011; 24(5):636-646. [Pubmed]
21. Kilickesmez KO, Kocas C, Okcun B, Abaci O, Kaya A, Arat A, et al. Laboratory signs of aspirin response in haemodialysis patients. *Scand J Clin Lab Invest*. 2011;71(5):426-431.

22. Arai T, Kawamura A, Matsubara Y, Yokoyama K, Ikeda Y, Fukuda K, et al. Effect of chronic kidney disease on platelet reactivity to dual-antiplatelet therapy in patients treated with drug-eluting stents. *Heart Vessels*. 2012; 27(5):480-485. [Pubmed]
23. Gremmel T, Müller M, Steiner S, Seidinger D, Koppensteiner R, Kopp CW, et al. Chronic kidney disease is associated with increased platelet activation and poor response to antiplatelet therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28(8):2116-2122. [Pubmed]
24. Blann AD, Kuzniatsova N, Velu S, Lip GY. Renal function and aspirin resistance in patients with coronary artery disease. *Thromb Res*. 2012; 130:e103-106.
25. Geara AS, Azzi N, Bassil C, El-Sayegh S. Aspirin resistance in hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol* 2010; 44:323-325. [Pubmed]
26. Aksu HU, Oner E, Erturk M, Aksu H, Isıksacan N, Ozalp B, et al. Aspirin resistance in patients with impaired renal functions. *Kardiol Pol*. 2014;72(4):331-338.
27. Breet NJ, de Jong C, Bos WJ, van Werkum JW, Bouman HJ, Kelder JC, et al. The impact of renal function on platelet reactivity and clinical outcome in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting. *Thromb Haemost*. 2014; 112(6):1174-1181. [Pubmed]
28. Wurtz M, Wulff LN, Grove EL, Kristensen SD, Hvas AM. Influence of renal function and platelet turnover on the antiplatelet effect of aspirin. *Thromb Res* 2012; 129: 434-440.
29. Jain N, Li X, Adams-Huet B, Sarode R, Toto RD, Banerjee S, Hedayati SS. Differences in Whole Blood Platelet Aggregation at Baseline and in Response to Aspirin and Aspirin Plus Clopidogrel in Patients With Versus Without Chronic Kidney Disease. *Am J Cardiol*. 2016; 117(4):656-663. [Pubmed]
30. Barbieri L, Pergolini P, Verdoia M, Rolla R, Nardin M, Marino P, et al; Novara Atherosclerosis Study Group (NAS). Platelet reactivity in patients with impaired renal function receiving dual antiplatelet therapy with clopidogrel or ticagrelor. *Vascul Pharmacol*. 2016; 79:11-15. [Pubmed]
31. Park SH, Kim W, Park CS, Kang WY, Hwang SH, Kim W. A comparison of clopidogrel responsiveness in patients with versus without chronic renal failure. *Am J Cardiol*. 2009;104(9):1292-1295.
32. Morel O, Muller C, Jesel L, Moulin B, Hannedouche T. Impaired platelet P2Y12 inhibition by thienopyridines in chronic kidney disease: mechanisms, clinical relevance and pharmacological options. *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28(8):1994-2002. [Pubmed]
33. Htun P, Fateh-Moghadam S, Bischofs C, Banya W, Muller K, Bigalke B, et al. Low responsiveness to clopidogrel increases risk among CKD patients undergoing coronary intervention. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(4):627-633.
34. Baber U, Bander J, Karajgikar R, Yadav K, Hadi A, Theodoropolous K, et al, Combined and independent impact of diabetes mellitus and chronic kidney disease on residual platelet reactivity. *Thromb Haemost*. 2013; 110(1):118-123. [Pubmed]
35. Muller C, Caillard S, Jesel L, El Ghannudi S, Ohlmann P, Sauleau E, et al. Association of estimated GFR with platelet inhibition in patients treated with clopidogrel. *Am J Kidney Dis* 2012; 59:777-785. [Pubmed]
36. Muller C, Messas N, Perrin P, Olagne J, Gautier-Vargas G, Cognard N, et al Impaired P2Y12 inhibition by clopidogrel in kidney transplant recipients: results from a cohort study. *BMC Nephrol*. 2016; 17(1):58. [Pubmed]
37. Woo JS, Kim W, Lee SR, Jung KH, Kim WS, Lew JH, et al. Platelet reactivity in patients with chronic kidney disease receiving adjunctive cilostazol compared with a high-maintenance dose of clopidogrel:

results of the effect of platelet inhibition according to clopidogrel dose in patients with chronic kidney disease (PIANO-2 CKD) randomized study. *Am Heart J.* 2011;162(6):1018-1025.

38. Kaufman JS, Fiore L, Hasbargen JA, O'Connor TZ, Perdriset G. A pharmacodynamic study of clopidogrel in chronic hemodialysis patients. *J Thromb Thrombolysis.* 2000; 10: 127-131. [Pubmed]

39. Mangiacapra F, Cavallari I, Barbato E, Ricottini E, Patti G, Vizzi V, et al. Impact of chronic kidney disease on platelet reactivity and outcomes of patients receiving clopidogrel and undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2014; 113(7):1124-1129. [Pubmed]

40. Leng WX, Ren JW, Cao J, Cong YL, Cui H, Hu GL, et al. Chronic kidney disease--is it a true risk factor of reduced clopidogrel efficacy in elderly patients with stable coronary artery disease? *Thromb Res.* 2013; 131(3): 218-224. [Pubmed]

41. Deng J, Han YL, Wang XZ, Zhao X, Zhang H, Zhou TN. Effects of chronic kidney disease on platelet response to antiplatelet therapy in acute myocardial infarction patients. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2012; 92(38):2674-2676. [Pubmed]

42. Deharo P, Pankert M, Quilici J, Bonnet G, Bassez C, Verdier V, et al. Chronic kidney disease has a significant impact on platelet inhibition of new P2Y12 inhibitors. *Int J Cardiology* 2015; 184: 428&430. [Pubmed]

43. Small DS, Wrishko RE, Ernest CS 2nd, Ni L, Winters KJ, Farid NA, et al. Prasugrel pharmacokinetics and pharmacodynamics in subjects with moderate renal impairment and end-stage renal disease. *J Clin Pharm Ther.* 2009; 34:585&594. [Pubmed]

44. Jeong KH, Cho JH, Woo JS, Kim JB, Kim WS, Lee TW, et al. Platelet reactivity after receiving clopidogrel compared with ticagrelor in patients with kidney failure treated with hemodialysis: a randomized crossover study. *Am J Kidney Dis.* 2015; 65(6):916-924. [Pubmed]

45. Jardine MJ, Ninomiya T, Perkovic V, Cass A, Turnbull F, 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; 56: 956&965. [Pubmed]

46. Saito Y, Morimoto T, Ogawa H, Nakayama M, Uemura S, et al; Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes Trial Investigators. Low-dose aspirin therapy in patients with type 2 diabetes and reduced glomerular filtration rate: subanalysis from the JPAD trial. *Diabetes Care.* 2011;34: 280-285.

47. Sasso FC, Marfella R, Pagano A, Porta G, Signoriello G, Lascar N, et al. Lack of effect of aspirin in primary CV prevention in type 2 diabetic patients with nephropathy: results from 8 years follow-up of NID-2 study. *Acta Diabetol.* 2015; 52(2):239-247. [Pubmed]

48. Kim AJ, Lim HJ, Ro H, Ko KP, Han SY, Chang JH, et al. Low-dose aspirin for prevention of cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *PLoS One.* 2014; 9(8):e104179. [Pubmed]

49. Major RW, Oozeerally I, Dawson S, Riddleston H, Gray LJ, Brunskill NJ. Aspirin and cardiovascular primary prevention in non-endstage chronic kidney disease: A meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2016; 251:177-182. [Pubmed]

50. Sciahbasi A, Arcieri R, Quarto M, Pendenza G, Lanzillo C, Summaria F, et al: Impact of chronic aspirin and statin therapy on presentation of patients with acute myocardial infarction and impaired renal function. *Prev Cardiol* 2010; 13: 18&22. [Pubmed]

51. McCullough PA, Sandberg KR, Borzak S, Hudson MP, Garg M, Manley HJ. Benefits of aspirin and

beta-blockade after myocardial infarction in patients with chronic kidney disease. *Am Heart J* 2002; 144(2):226&232. [Pubmed]

52. Keough-Ryan TM, Kiberd BA, Dipchand CS, Cox JL, Rose CL, Thompson KJ, Clase CM. Outcomes of Acute Coronary Syndrome in a Large Canadian Cohort: Impact of Chronic Renal Insufficiency, Cardiac Interventions, and Anemia. *Am J Kidney Dis* 2005; 46(5): 845-855 [Pubmed]

53. Ethier J, Bragg-Gresham JL, Piera L, Akizawa T, Asano Y, Mason N, et al: Aspirin prescription and outcomes in hemodialysis patients: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 50: 602&611, 2007. [Pubmed]

54. Liu J, Pan Y, Chen L, Qiao QY, Wang J, Pan LH, Gu YH, et al. Low-dose aspirin for prevention of cardiovascular disease in patients on hemodialysis: A 5-y prospective cohort study. *Hemodial Int.* 2016; 20(4):548-557. [Pubmed]

55. Antithrombotic Trialists' Collaboration Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002, 324: 71&86. [Pubmed]

56. Berger AK, Duval S, Krumholz HM. Aspirin, beta-blocker, and angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with end-stage renal disease and an acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42:201&208. [Pubmed]

57. Chen CY, Lee KT, Lee CT, Lai WT, Huang YB. Effectiveness and safety of antiplatelet in stroke patients with end-stage renal disease undergoing dialysis. *Int J Stroke.* 2014; 9(5):580-90. [Pubmed]

58. Hiremath S, Holden RM, Fergusson D, Zimmerman DL Antiplatelet medications in hemodialysis patients: a systematic review of bleeding rates. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(8):1347&1355 [Pubmed]

59. Dasgupta A, Steinhubl SR, Bhatt DL, Berger PB, Shao M, et al; CHARISMA Investigators: Clinical outcomes of patients with diabetic nephropathy randomized to clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone (a post hoc analysis of the clopidogrel for high atherothrombotic risk and ischemic stabilization, management, and avoidance [CHARISMA] trial). *Am J Cardiol* 2009; 103: 1359&1363. [Pubmed]

60. Best PJ, Steinhubl SR, Berger PB, Dasgupta A, Brennan DM, Sczcech L, et al. The efficacy and safety of short- and long-term dual antiplatelet therapy in patients with mild or moderate chronic kidney disease: results from the Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation (CREDO) trial. *Am Heart J* 2008; 155:687&693. [Pubmed]

61. Keltai M, Tonelli M, Mann JF, Sitkei E, Lewis BS, Hawken S, et al; CURE Trial Investigators: Renal function and outcomes in acute coronary syndrome: Impact of clopidogrel. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14: 312&318. [Pubmed]

62. Baber U, Mehran R, Kirtane AJ, Gurbel PA, Christodoulis G, Maehara A, et al. Prevalence and impact of high platelet reactivity in chronic kidney disease: results from the Assessment of Dual Antiplatelet Therapy with Drug-Eluting Stents registry. *Circ Cardiovasc Interv* 2015; 8(6):e001683 [Pubmed]

63. Lin TH, Lai WT, Hsin HT, Li AH, Wang CL, Kuo CT, et al ACS Full Spectrum Registry Investigators. Effects of clopidogrel on mortality, cardiovascular and bleeding outcomes in patients with chronic kidney disease - data from Taiwan acute coronary syndrome full spectrum registry. *PLoS One.* 2013;8 (8):e71917. [Pubmed]

64. Zhou Y, Pan Y, Wu Y, Zhao X, Li H, Wang D, et al; CHANCE Investigators. Effect of Estimated Glomerular Filtration Rate Decline on the Efficacy and Safety of Clopidogrel With Aspirin in Minor Stroke or Transient Ischemic Attack: CHANCE Substudy (Clopidogrel in High-Risk Patients With Acute

Nondisabling Cerebrovascular Events). *Stroke* 2016; 47(11):2791-2796. [Pubmed]

65. Palmer SC, Di Micco L, Razavian M, Craig JC, Perkovic V, et al. Effects of antiplatelet therapy on mortality and cardiovascular and bleeding outcomes in persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012; 156:445-59. [Pubmed]

66. Cuisset T, Frere C, Moro PJ, Quilici J, Pons C, Gaborit B, et al. Lack of effect of chronic kidney disease on clopidogrel response with high loading and maintenance doses of clopidogrel after acute coronary syndrome. *Thromb Res.* 2010; 126: e400-e402

67. Tello-Montoliu A, Ferreiro JL, Kodali MK, Ueno M, Tomasello SD, Rollini F, et al. Impact of renal function on clopidogrel-induced antiplatelet effects in coronary artery disease patients without diabetes mellitus. *J Thromb Thrombolysis.* 2013; 36(1):14-17. [Pubmed]

68. Liang J, Wang Z, Shi D, Liu Y, Zhao Y, Han H, et al. High clopidogrel dose in patients with chronic kidney disease having clopidogrel resistance after percutaneous coronary intervention. *Angiology.* 2015; 66(4):319-325. [Pubmed]

69. Siddiqi OK, Smoot KJ, Dufour AB, Cho K, Young M, Gagnon DR, et al. Outcomes with prolonged clopidogrel therapy after coronary stenting in patients with chronic kidney disease. *Heart.* 2015;101:1569-1576.

70. Baigent C, Landray M, Leaper C, Altmann P, Armitage J, Baxter A, et al. First United Kingdom Heart and Renal Protection (UK-HARP-I) study: biochemical efficacy and safety of simvastatin and safety of low-dose aspirin in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 473-484. [Pubmed]

71. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, Hommel K, Køber L, Lane DA, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2012; 367(7):625-635. [Pubmed]

72. Vázquez E, Sánchez-Perales C, Ortega S, Vázquez-Sánchez T, Quesada E, Salas D, et al. Bleeding Risk of Antithrombotic Treatment in Patients on Hemodialysis. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2017;69(4):192-197.

73. Alexopoulos D, Panagiotou A, Xanthopoulou I, Komninakis D, Kassimis G, Davlouros P, et al. Antiplatelet effects of prasugrel vs. double clopidogrel in patients on hemodialysis and with high on-treatment platelet reactivity. *J Thromb Haemost.* 2011;9(12):2379-2385.

74. Alexopoulos D, Xanthopoulou I, Plakomyti TE, Goudas P, Koutroulia E, Goumenos D. Ticagrelor in clopidogrel-resistant patients undergoing maintenance hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2012;60(2):332-333.

75. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357(20):2001-2015. [Pubmed]

76. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, White HD, Prabhakaran D, Goodman SG, et al. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med* 2012; 367(14):1297-1309. [Pubmed]

77. James S, Budaj A, Aylward P, Buck KK, Cannon CP, Cornel JH, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation.* 2010; 122: 1056-1067. [Pubmed]

78. 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; 372:1791-1800. [Pubmed]

79. Magnani G, Storey RF, Steg G, Bhatt DL, Cohen M, Kuder J, et al. Efficacy and safety of ticagrelor for

- long-term secondary prevention of atherothrombotic events in relation to renal function: insights from the PEGASUS-TIMI 54 trial. *Eur Heart J*. 2016 21;37(4):400-408.
80. Baber U, Chandrasekhar J, Sartori S, Aquino M, Kini AS, Kapadia S, et al. Associations Between Chronic Kidney Disease and Outcomes With Use of Prasugrel versus Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Report From the PROMETHEUS Study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017; 10(20):2017-2025. [Pubmed]
81. Shii H, Aoyama T, Takahashi H, Kumada Y, Kamoi D, Sakakibara T, et al. Treatment with cilostazol improves clinical outcome after endovascular therapy in hemodialysis patients with peripheral artery disease. *Cardiol*. 2016; 67(2): 199-204. [Pubmed]
82. Lim PS, Jeng Y, Wu MY, Pai MA, Wu TK, Chen CH, et al. Role of Cilostazol Therapy in Hemodialysis Patients with Asymptomatic Peripheral Arterial Disease: A Retrospective Cohort Study. *Biomed Res Int* 2016:8236903 [Pubmed]
83. Noh Y, Lee J, Shin S, Park I, Bae SK, Oh E, Lee S. Effects of cilostazol and renin-angiotensin system (RAS) blockers on the renal disease progression of Korean patients: a retrospective cohort study. *Int J Clin Pharm*. 2017 Dec 27. doi: 10.1007/s11096-017-0578-4. [Pubmed]
84. Segal R, Lubart E, Leibovitz A, Iaina A, Caspi D. Renal effects of low dose aspirin in elderly patients. *Isr Med Assoc J*. 2006; 8:679-682.
85. Evans M, Ford CM, Bellocco R, Fitzmaurice G, Fryzek JP, McLaughlin JK, et al. Acetaminophen, aspirin and progression of advanced chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24: 1908-1918.
86. Pastori D, Pignatelli P, Perticone F, Sciacqua A, Carnevale R, Farcomeni A, et al; ARAPACIS (Atrial Fibrillation Registry for Ankle-Brachial Index Prevalence Assessment-Collaborative Italian Study) study group. Aspirin and renal insufficiency progression in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Int J Cardiol*. 2016; 223:619-624. [Pubmed]
87. Violi F, Targher G, Vestri A, Carnevale R, Averna M, Farcomeni A, et al. Effect of aspirin on renal disease progression in patients with type 2 diabetes: A multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized trial. The renal disEase progression by aspirin in diabetic pAtients (LEDA) trial. Rationale and study design. *Am Heart J* 2017; 189:120-127. [Pubmed]
88. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018; 39: 213-254.
89. Gomez-Polo JC, Vivas D, Roldan I. Indicación del tratamiento con doble antiagregación más allá del año. A quien y por qué?. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2017;17(B):24-29
90. Carrero JJ, Varenhorst C, Jensevik K, Szummer K, Lagerqvist B, Evans M, et al. Long-term versus short-term dual antiplatelet therapy was similarly associated with a lower risk of death, stroke, or infarction in patients with acute coronary syndrome regardless of underlying kidney disease. *Kidney Int*. 2017; 91(1):216-226. [Pubmed]
91. Chang TI, Montez-Rath ME, Shen JI, Solomon MD, Chertow GM, Winkelmayr WC. Thienopyridine use after coronary stenting in low income patients enrolled in Medicare part D receiving maintenance dialysis. *J Am Heart Assoc* 2014; 3: e001356 [Pubmed]
92. Chen YT, Chen HT, Hsu CY, Chao PW, Kuo SC, Ou SM, Shih CJ. Dual Antiplatelet Therapy and Clinical Outcomes after Coronary Drug-Eluting Stent Implantation in Patients on Hemodialysis. *Clin J Am*

Soc Nephrol. 2017; 12(2):262-271. [Pubmed]

93. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2017 Aug 26. doi: 10.1093/eurheartj/ehx095. [Pubmed]
