

# CAPÍTULO IV

## Enfermedad arterial periférica

---

CARMEN SUÁREZ FERNÁNDEZ

*Sección de Medicina Interna. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid.*

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad arterial periférica (EAP) es una entidad caracterizada por la oclusión arteriosclerótica de las extremidades inferiores. Al mismo tiempo que es un factor de riesgo mayor para la amputación de extremidades inferiores, es un marcador potente de afectación arteriosclerótica en otros territorios vasculares y de complicaciones tanto cerebrovasculares como coronarias. En los pacientes con EAP se demuestra la coexistencia de lesión coronaria arteriográfica en un 70-90%<sup>1</sup>. En determinadas poblaciones, como los sujetos fumadores, diabéticos o mayores de 75 años, su frecuencia es superior al 20%<sup>2,3</sup>.

El tratamiento antiagregante constituye, junto al estricto control de los factores de riesgo cardiovascular y la administración de estatinas, uno de los pilares terapéuticos para el paciente con EAP. Recientemente se ha publicado el documento de consenso sobre tratamiento antiagregante en EAP<sup>4</sup>. La conclusión del mismo es el indudable beneficio del tratamiento antiagregante en la EAP. La evidencia de los metanálisis confirma que el uso prolongado de agentes antiplaquetarios reduce el riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) y de ictus en pacientes con EAP sintomática; sin embargo, su beneficio en determinados es-

cenarios, así como la relación coste-beneficio de los distintos agentes, está por aclarar. A continuación se analizan los principales escenarios clínicos junto con las evidencias existentes en los mismos y en base a ellas las recomendaciones clínicas correspondientes.

## ESCENARIOS CLÍNICOS

1. Claudicación intermitente (CI).
2. Isquemia crítica de miembros inferiores (ICMI).
3. Angioplastia/*stent* en arterias periféricas.
4. Pacientes que van a ser sometidos a cirugía de *by-pass* (injerto) arterial periférico.
5. Aneurisma de aorta abdominal.
6. Recurrencia de evento vascular en paciente antiagregado.
7. Pacientes con EAP en tratamiento antiagregante que requieren tomar antiinflamatorios no esteroides (AINE) diferentes al ácido acetilsalicílico (AAS).
8. Paciente diabético.

## Antiagregantes en el paciente con claudicación intermitente

### Evidencias

El paciente con EAP sintomática es un sujeto de alto riesgo en el que se han realizado la mayoría de los estudios sobre antiagregación. La información disponible viene de tres tipos de estudios: comparación frente a placebo, comparación entre antiagregantes y extrapolación de los datos obtenidos en ensayos realizados en cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular (ECV).

## Antiagregantes plaquetarios frente a placebo

Existe una sólida evidencia del beneficio del tratamiento antiagregante para reducir la incidencia de IAM, ictus y muerte cardiovascular en pacientes con EAP sintomática<sup>5,6</sup>, demostrándose una reducción del orden del 25%. Estos resultados se han obtenido con el AAS y tienopiridinas. No se dispone de ningún ensayo clínico controlado y ciego con dipiridamol en la prevención de eventos vasculares.

## Comparación de antiagregantes en sujetos con claudicación intermitente

Existen 5 estudios que comparan AAS con otros antiagregantes, demostrándose en el caso de clopidogrel un mayor beneficio para este fármaco (RRR 23,8% (CI 8,9±36,2;  $p < 0,0028$ )<sup>7</sup>.

Los estudios que comparan la incidencia de complicaciones hemorrágicas en ensayos con AAS dependiendo de la dosis encuentran una tendencia para presentar un mayor riesgo de hemorragia al incrementar la dosis sin asociarse a una mayor eficacia. Dosis de AAS inferiores a 325 mg/día son igualmente eficaces que dosis mayores. Un metanálisis que compara el riesgo de sangrado en función de la dosis no llega a demostrar diferencias significativas. Sin embargo, dada la similar eficacia parece razonable utilizar dosis más bajas<sup>8-10</sup>. En cuanto a la seguridad de clopidogrel, la mayor información proviene del estudio CAPRIE, comparando AAS 325 mg/d frente a clopidogrel 75 mg/día<sup>7</sup>, que demostró una incidencia significativamente menor de hemorragia digestiva alta en los tratados con clopidogrel. La asociación de ambos fármacos se acompaña de un incremento en el riesgo de hemorragia mayor de 1,38 (CI 1,13±1,67), no existiendo diferencia significativa en el riesgo de hemorragia mortal o que requiera intervención quirúrgica<sup>11</sup>. No hay evidencias de que el dipiridamol aumente el riesgo de sangrado<sup>12</sup>.

Los principales puntos que resumen la información sobre el tratamiento antiagregante en pacientes con EAP sintomática son los siguientes:

1. El AAS en dosis de 75-150 mg es tan eficaz como a dosis superiores<sup>5</sup>.
2. No hay evidencias del beneficio de la administración de dipiridamol solo, por lo que su administración debe realizarse junto a AAS.
3. Las tienopiridinas (clopidogrel y ticlopidina) son más eficaces que el AAS. Al compararse con AAS se evidencia una reducción del OR para eventos vasculares del 10% a favor de clopidogrel, y del 12% a favor de ticlopidina. Los estudios que comparan la eficacia frente a placebo también demuestran una mayor efectividad de las tienopiridinas (RRR 32%) que del AAS (23% RRR). No se ha demostrado diferencias en la eficacia de clopidogrel frente a ticlopidina, pero sí en el perfil de seguridad a favor del primero, lo que sitúa a clopidogrel como de elección.
4. No está claro si el beneficio derivado de la mayor eficacia de clopidogrel frente a AAS justifica la diferencia de coste.
5. El cilostazol no ha demostrado al compararse con placebo que reduzca la incidencia de IAM en pacientes con CI<sup>13</sup>.

En pacientes con EAP asintomáticos la evidencia del beneficio del tratamiento antiagregante es escasa, pero deben ser considerados como pacientes de alto riesgo<sup>4</sup>.

### Resumen de las evidencias

- El tratamiento antiagregante reduce la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con EAP sintomática (NE- I).
- Clopidogrel es más efectivo que el AAS en la prevención de eventos vasculares (reducción proporcional media del riesgo del 8,7%) (NE- I).

- El AAS, a dosis de 75-325 mg/día, es efectivo (NE-I) y tiene menos efectos secundarios que a dosis >325 mg (NE- II).

### Recomendaciones

- Todos los pacientes con CI o que han sido intervenidos previamente por ella deben recibir tratamiento antiplaquetario a largo plazo (R- A).
- El fármaco a utilizar debe ser AAS en dosis de 75-325 mg/día (R-A) o clopidogrel a dosis de 75 mg/d (R- A).

## Antiagregantes en pacientes con isquemia crítica de miembros

### Evidencias

No hay ensayos específicos del beneficio del tratamiento antiagregante en estos pacientes. Sin embargo, el riesgo de IAM e ictus es muy alto, lo que aconseja *per se* el tratamiento antiagregante. Estos pacientes deben manejarse con cirugía o intervenciones endovasculares.

Los pacientes con ICMI deben tratarse con antiagregantes, siendo las alternativas AAS o clopidogrel.

### Resumen de las evidencias

- Los pacientes con ICMI tienen alto riesgo de IAM e ictus. (NE- II)
- No existen datos que demuestren la eficacia de los antiagregantes en esta situación.

### Recomendaciones

- Todos los pacientes con ICMI o que han sido intervenidos deben ser candidatos a tratamiento antiagregante a largo plazo (R- A).
- Puede utilizarse AAS en dosis de 75-325 mg/d (A) o clopidogrel 75 mg/d (R- B).

### Antiagregantes en pacientes sometidos a angioplastia o colocación de *stent* en arterias periféricas

#### Evidencias

El tratamiento antiagregante puede reducir la incidencia de trombosis en el vaso manipulado, pero aumentando el riesgo de sangrado. No hay evidencia de buena calidad que demuestre el beneficio de este tratamiento en la reducción de eventos vasculares peri-procedimiento. Sí está demostrada la reducción en la incidencia de reoclusión tras angioplastia<sup>14</sup>, aunque la mayoría de los estudios no se han realizado en EAP, sino en la coronaria. Tras colocación de *stent* en arterias coronarias no solamente está demostrado el beneficio del tratamiento antiagregante, sino también el efecto sinérgico de diferentes antiagregantes<sup>11,15,16</sup>.

Se sugiere que en los pacientes no antiagregados debe administrarse una dosis de 300 mg de AAS al menos dos horas antes del procedimiento, no siendo adecuado el uso de dosis inferiores por posible retraso en la biodisponibilidad<sup>14</sup>.

El ATC demostró que, considerando la enfermedad arterial como un todo, la administración de antiagregación reduce en un

44% la incidencia de oclusión, mientras que el tratamiento persiste; sin embargo, al analizar por separado la angioplastia periférica se observa una reducción no significativa del 47%<sup>17</sup>.

Tampoco hay ningún estudio que analice separadamente la incidencia de hemorragia en pacientes con angioplastia o colocación de *stent* en arterias periféricas a los que se les administra tratamiento antiagregante.

El ATC<sup>17</sup> encontró que cuando el tratamiento antiagregante se inicia antes de la intervención se produce un pequeño, pero significativo, incremento en la incidencia de hemorragias mayores ( $13 \pm 4$  por 1.000) y en la necesidad de reintervenir. En el subestudio PCI-CURE<sup>18</sup> la asociación de AAS y clopidogrel no se asoció a un incremento significativo en la incidencia de hemorragias mayores. En cualquier caso, estos datos no se han obtenido en arteriopatía periférica.

No hay evidencias que apoyen la suspensión del AAS previamente a una angioplastia o a la colocación de un *stent* en pacientes con EAP. Adicionalmente, se recomienda que aquellos pacientes que no están en tratamiento antiagregante reciban una dosis de AAS de carga (300 mg) al menos dos horas antes de la intervención. Con clopidogrel la opción más segura es iniciar su administración inmediatamente después del procedimiento y si el paciente ya está en tratamiento y su riesgo de sangrado es alto debe considerarse su supresión 5-7 días antes del mismo.

### Resumen de las evidencias

- Los pacientes que van a ser sometidos a una intervención revascularizadora tienen alto riesgo de IAM e ictus (NE- I).
- El mantenimiento del tratamiento antiagregante puede reducir el riesgo de IAM peri-procedimiento (NE- III).

- Hay evidencia, limitada y extrapolada de la información obtenida en intervenciones sobre coronarias, de que el tratamiento antiagregante puede incrementar el riesgo de sangrado en las zonas de punción arterial (NE- III).
- La evidencia de que el tratamiento antiagregante reduzca la reestenosis es limitada (NE- III).

### Recomendaciones

- Todos los pacientes con EAP sintomática o que han sido sometidos a una intervención de revascularización previa son candidatos a tratamiento antiagregante a largo plazo, salvo contraindicaciones (R- B).
- Debe continuarse el AAS peri-procedimiento salvo que exista una situación de alto riesgo hemorrágico (R- B).
- Debe considerarse la suspensión de clopidogrel 5 días antes de la cirugía electiva (R- C).

### Tratamiento antiagregante en pacientes que van a ser sometidos a cirugía de *by-pass* arterial periférico

#### Evidencias

Existen más evidencias que en la situación previa sobre el uso de antiagregantes en estos pacientes, en los que el riesgo de eventos vasculares perioperatorios es mayor que tras la angioplastia o el *stent*. El metanálisis de Robless et al<sup>6</sup> encuentra una reducción no significativa (RR 0,76, 95% CI 0,54± 1,05) en la incidencia de eventos vasculares en los pacientes con EAP que recibieron tratamiento antiagregante y que fueron sometidos a un *by-pass* de miembros inferiores, aunque podría ser debido a la no incorporación de estudios que deberían haber sido incluidos.

En relación con la permeabilidad del injerto están los datos del ATC, que demuestra una reducción significativa del 38% ( $p < 0,00001$ ) en la oclusión vascular en 42.000 pacientes antiagregados sometidos a *by-pass* periférico mientras continuaron el tratamiento<sup>19</sup>. Estos datos han sido confirmados posteriormente en una revisión sistemática<sup>20,21</sup>.

Existen datos del efecto beneficioso sobre la permeabilidad del injerto para AAS más dipiridamol, ticlopidina y warfarina. El metanálisis de los 5 ensayos clínicos que comparan AAS más dipiridamol frente a placebo demuestra una reducción significativa en la oclusión de los injertos (RR 0,78;  $0,64 \pm 0,95$ )<sup>20</sup>. Este beneficio podría ser más a corto-medio plazo, ya que el estudio que tiene un mayor tiempo de seguimiento no demuestra diferencias a largo plazo. Con ticlopidina sólo existe un estudio<sup>22</sup> ciego, controlado con placebo, que muestra a 10 años de seguimiento una permeabilidad del injerto de 66,4 frente a 51,2%,  $p < 0,02$ , aunque no encontró diferencias en la morbimortalidad cardiovascular. Adicionalmente, sólo existe un estudio con anticoagulación frente a placebo, con seguimiento a 10 años, que demostró superioridad del tratamiento anticoagulante en la permeabilidad del injerto, necesidad de amputación y supervivencia<sup>23</sup>.

La comparación del tratamiento antiagregante con el anticoagulante sobre la permeabilidad del injerto fue evaluado en BOA<sup>24</sup> y no encontró diferencias en el análisis global, mostrándose el AAS más eficaz si el injerto era protésico (1,26; 95% CI 1,03-1,55) y el tratamiento anticoagulante si era autólogo (vena safena) (0,69; 95% CI 0,54-0,88). Los anticoagulados presentaron un mayor riesgo de hemorragia (1,96, 95% CI 1,42-2,71).

Existe un pequeño estudio ( $n < 56$ ) que demuestra la mayor eficacia de la asociación de ambos frente al AAS solo (permeabilidad acumulada a tres años del 74% frente a 51%,  $p < 0,04$ )<sup>25</sup>, pe-

ro dado el alto riesgo de sangrado no parece razonable su recomendación rutinaria.

En cuanto al riesgo de sangrado perioperatorio hay pocos estudios con antiagregantes que lo evalúen. En un estudio multicéntrico que compara AAS más dipiridamol frente a placebo el riesgo de reintervención por sangrado fue el doble ( $p < 0,13$ )<sup>26</sup>, no encontrándose diferencias ni en la incidencia de hematomas en la herida quirúrgica ni de hemorragias digestivas.

Existe controversia sobre si los pacientes antiagregados deberían suspender el tratamiento perioperatoriamente. Los datos apoyan una menor reoclusión vascular pero una mayor tasa de sangrado. Los datos en cardiopatía isquémica apoyan el beneficio del tratamiento antiagregante<sup>27</sup>. La situación sería diferente para las tienopiridinas. El uso de clopidogrel en los 5 días previos a la cirugía coronaria se asocia a un mayor riesgo de sangrado<sup>11</sup>. Aunque en cirugía vascular periférica no hay estudios, es probable que ocurra lo mismo.

Por tanto, independientemente de su efecto beneficioso sobre la incidencia de IAM e ictus, el tratamiento antiagregante está indicado para mantener la permeabilidad de los injertos infrainguinales. El tratamiento anticoagulante es una alternativa al antiagregante en injertos autólogos. Los metanálisis han demostrado la capacidad del tratamiento antiagregante para prevenir la oclusión de los injertos infrainguinales.

El AAS parece ser más eficaz que el tratamiento anticoagulante en mantener la permeabilidad de los injertos protésicos, mientras que los anticoagulantes parecen ser más eficaces que el AAS en mantener la permeabilidad de los injertos autólogos. Ticlopidina es más eficaz que placebo para mantener la permeabilidad de los injertos venosos.

## Resumen de las evidencias

- Los pacientes sometidos a cirugía vascular periférica tienen un alto riesgo de IAM e ictus (NE- I).
- El mantenimiento del tratamiento antiagregante próximo a la cirugía puede aumentar el riesgo de complicaciones hemorrágicas (NE- II), y puede reducir el riesgo de IAM (NE- II).
- Las evidencias sugieren que el tratamiento antiagregante o anticoagulante puede mejorar la permeabilidad a largo plazo de los injertos vasculares (NE- II).

## Recomendaciones

- El AAS debe continuar peri-procedimiento salvo que exista un riesgo incrementado de hemorragia (R- B).
- Debe considerarse la suspensión del clopidogrel 5 días antes de la cirugía electiva (R- B).

## Antiagregación en pacientes con aneurismas aórticos

### Evidencias

No existen evidencias que demuestren un efecto favorable del tratamiento con AAS en la prevención de la embolización periférica a partir del aneurisma o en la progresión del mismo. Se acepta que el aneurisma de aorta abdominal es un equivalente a cardiopatía isquémica<sup>28</sup> y que estos pacientes deben ser antiagregados.

### Recomendaciones

- Se acepta que todo paciente con aneurisma de aorta abdominal, con o sin EAP, sintomática o no, debe recibir tratamiento antiagregante (R- C).

## **Tratamiento antiagregante en pacientes con recidiva de los eventos vasculares**

### **Evidencias**

Entre las posibles causas de una recidiva con tratamiento se encuentran, entre otras: la mala adherencia terapéutica, la resistencia al AAS, o la progresión de la enfermedad.

La resistencia al AAS, en relación con su medida por prueba de agregabilidad plaquetaria, puede ponerse de manifiesto en un 25% de los sujetos. Aunque en el ámbito del laboratorio el incremento de la dosis puede mejorar el efecto antiagregante, no existen evidencias de que ello se traduzca en una menor incidencia de eventos.

Las evidencias sobre recurrencia del evento vascular en pacientes con EAP son escasas, por lo que se admite la extrapolación a partir de la información disponible en cardiopatía isquémica y ECV.

No se dispone de claras evidencias que demuestren el efecto del tratamiento antiagregante sobre la progresión de la enfermedad. En caso de progresar la enfermedad a pesar del tratamiento antiagregante, existen 5 posibilidades:

1. Continuar con el mismo tratamiento a las mismas dosis.
2. Cambiar de dosis (sólo en el caso de AAS).
3. Cambiar de antiagregante.
4. Asociar dos antiagregantes.
5. Anticoagular. Esta opción es especialmente útil ante injertos autólogos.

No existen evidencias que permitan defender una opción sobre las otras, y todas podrían ser válidas.

**Resumen de las evidencias**

- Los datos disponibles en enfermedad coronaria demuestran que la asociación de AAS y clopidogrel es más eficaz que la AAS solo (NE- III).
- Los datos disponibles en enfermedad cerebrovascular demuestran que la asociación de AAS y dipiridamol es más eficaz que el AAS solo (NE- II).
- En pacientes con injertos venosos autólogos el tratamiento anticoagulante puede ser más eficaz que el antiagregante (NE- III).
- Las evidencias que apoyen el aumento de dosis de AAS son limitadas (NE- III).

**Recomendaciones**

En pacientes con recurrencia del evento vascular, a pesar del tratamiento antiagregante, pueden considerarse las siguientes opciones:

1. Cambiar de antiagregante: de AAS a clopidogrel (R- C).
2. Asociar dos antiagregantes (R- B).
3. Cambiar a anticoagulante (R- C).

**Pacientes con enfermedad arterial periférica en tratamiento antiagregante que requieren tomar antiinflamatorios no esteroides diferentes al ácido acetilsalicílico****Evidencias**

La asociación de AAS con AINE incrementa la toxicidad renal y gastrointestinal. Los inhibidores de la COX-2 provocan menos efectos gastrointestinales, siendo sus efectos renales similares<sup>29,30</sup>. Por lo que, si es posible, no es aconsejable el consumo simultáneo de AAS y otros AINE, incluidos los inhibidores de la

COX-2<sup>31</sup>. La adición de un inhibidor de la bomba de protones tiene un efecto protector que disminuye la incidencia de toxicidad gastrointestinal<sup>32,33</sup>. No todos los AINE tienen la misma toxicidad gastrointestinal, presentando la menor toxicidad el ibuprofeno<sup>34</sup>.

Existen datos que sugieren que algunos inhibidores de la COX-2 pueden reducir el efecto antiagregante del AAS<sup>35</sup>.

En pacientes con molestias digestivas el clopidogrel puede ser una alternativa dada su menor toxicidad gastrointestinal<sup>36</sup>. Debe hacerse un análisis de coste para valorar las dos alternativas: AAS junto con un protector gástrico frente a clopidogrel.

### Resumen de las evidencias

- Los AINE, distintos del AAS, pueden ser peligrosos en pacientes con EAP y afectación renal, dada su toxicidad renal (NE- II). Ello es aplicable a los inhibidores de la COX-2 (NE- II).
- No hay datos convincentes de que los inhibidores de la COX-2 produzcan protección cardiovascular (NE- II).
- La asociación de AAS a otro AINE aumenta la hemorragia gastrointestinal (NE- II).

### Recomendaciones

- Los pacientes con EAP que tomen habitualmente AAS deben evitar, en lo posible, los AINE, incluidos los inhibidores de la COX-2, sobre todo si tienen afectación renal (R- B).
- Los pacientes con EAP antiagregados que requieran un AINE deben tomar AAS y un protector gástrico (inhibidor bomba de protones) (R- B) o cambiar el AAS por clopidogrel (R- C).
- Deben considerarse las siguientes alternativas ante un paciente intolerante al AAS por molestias gástricas:

- Parar el AINE si posible (R- B).
- Cambiar el AAS por clopidogrel (R- B).
- Asociar un inhibidor de la bomba de protones (R- B).

## **Enfermedad arterial periférica en el paciente diabético**

### **Evidencias**

La EAP es más prevalente en el paciente diabético. Dada la afectación preferentemente distal y su frecuente coexistencia con neuropatía, no es infrecuente su curso asintomático.

El ATC mostró el beneficio del tratamiento antiagregante también en pacientes diabéticos<sup>19</sup>. En el estudio CAPRIE un tercio de los pacientes eran diabéticos y en ellos se mostró mayor eficacia de clopidogrel frente al AAS<sup>11</sup>. El documento de la ADA que revisa la EAP en el paciente diabético concluye que éste debe recibir tratamiento antiagregante (AAS o clopidogrel) y que en caso de presentar EAP puede beneficiarse más del uso de clopidogrel que de AAS<sup>37</sup>.

Datos recientes del estudio PPP<sup>38</sup> sugieren que en prevención primaria en el paciente diabético, a diferencia del no diabético, la administración de AAS no reduce las complicaciones cardiovasculares, incluida la EAP, habiéndose postulado como explicación una resistencia al AAS en los diabéticos. Estos datos, en caso de confirmarse, apoyarían el uso de clopidogrel como antiagregante en los diabéticos.

Las últimas recomendaciones de la ADA<sup>39</sup> aconsejan la antiagregación de todo paciente diabético con EAP, no definiéndose claramente por clopidogrel con respecto al AAS como primera al-

ternativa, salvo en caso de intolerancia o contraindicación a la misma.

## Resumen de las evidencias

- El tratamiento antiagregante reduce la morbimortalidad cardiovascular en pacientes diabéticos con EAP sintomática (NE- I).
- Clopidogrel es discretamente más efectivo que el AAS en la prevención de eventos vasculares en diabéticos con EAP (NE- I).

## Recomendaciones

- Todos los pacientes diabéticos con claudicación intermitente deben recibir tratamiento antiplaquetario a largo plazo con AAS (75-162 mg/d) o clopidogrel (75 mg/d) (R- A).
- Los pacientes diabéticos con EAP pueden beneficiarse más del uso de clopidogrel (R- B).

## Bibliografía

1. Scmieder FA, Comerota AJ. Intermittent claudication: magnitude of the problem, patient evaluation, and therapeutic strategies. *Am J Cardiol* 2001;87(Suppl):3D-13D.
2. Collins TC, Petersen NJ, Suárez-Almazor M, Ashton CM. The prevalence of peripheral arterial disease in a racially diverse population. *Arch Intern Med* 2003;163:1469-74.
3. Belch JJ, Topol EJ, Agnelli G, Bertrand M, Califf RM, Clement DL, et al. Prevention of Atherothrombotic Disease Network. Critical issues in peripheral arterial disease detection and management. *Arch Intern Med* 2003;163:884-92.
4. Antiplatelet Therapy in Peripheral Arterial Disease. Consensus Statement Peripheral Arterial Diseases Antiplatelet Consensus Group Department of Vascular Surgery, Northern Vascular Centre, Freeman Hospital, Newcastle upon Tyne, U.K. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;26:1-16. doi: 10.1053/ejvs.2002.1927. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com>.

5. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for the prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324: 71-86.
6. Robless P, Mikhailidis DP, Stansby G. Systematic review of antiplatelet therapy for the prevention of myocardial infarction, stroke or vascular death in patients with peripheral vascular disease. *Br J Surg* 2001;88: 787-800.
7. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-39.
8. UK-TIA Study Group. United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psych* 1991;54:1044-54.
9. The Dutch TIA Trial Study Group. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *N Engl J Med* 1991;325:1261-6.
10. Sanmuganathan PS, Ghahramani P, Jackson PR, Wallis EJ, Ramsay LE. Aspirin for primary prevention of coronary heart disease: safety and absolute benefit related to coronary risk derived from meta-analysis of randomised trials. *Heart* 2001;85:265-71.
11. The clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345:494-502.
12. Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996;143:1-13.
13. Beebe HG, Dawson DL, Cutler BS, Herd JA, Strandness DE Jr, Bortey EB, et al. A new pharmacological treatment for intermittent claudication: results of a randomized, multicenter trial. *Arch Intern Med* 1999;159: 2041-50.
14. Watson H, Belcher G, Horrocks M. Adjuvant medical therapy in peripheral bypass surgery. *Br J Surg* 1999;86:981-91.
15. Popma J, Ohman E, Weitz J, Lincoff A, Harrington R, Berger P. Antithrombotic therapy in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Chest* 2001;119:S321-S36.

16. Schwartz L, Bourassa MG, Lesperance J, Aldridge HE, Kazim F, Salvatori VA, et al. Aspirin and dipyridamole in the prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1988;318:1714-9.
17. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. II: Maintenance of vascular graft or arterial patency by antiplatelet therapy. *BMJ* 1994;308:159-68.
18. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Lewis BS, Natarajan MK, Malmberg K, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527-33.
19. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patient. *BMJ* 1994;308:81-106.
20. Tangelder M, Lawson J, Algra A, Eikelboom B. Systematic review of randomised controlled trials of aspirin and oral anticoagulants in the prevention of graft occlusion and ischaemic events after infrainguinal bypass surgery. *J Vasc Surg* 1999;30:701-9.
21. Girolami B, Bernardi E, Prins M, ten Cate JW, Prandoni P, Simioni P, et al. Antiplatelet therapy and other interventions after revascularisation procedures in patients with peripheral arterial disease: a Meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000;19:370-80.
22. Becquemain JP. Effect of ticlopidine on the long-term patency of saphenous vein bypass grafts in the legs. *Estude de la Ticlopidine apres Pontage Femoro-Poplite and the Association Universitaire de Recherche en Chirurgie*. *N Engl J Med* 1997;337:1726-31.
23. Kretschmer G, Herbst F, Prager M, Sautner T, Wenzl E, Berlakovich GA, et al. A decade of oral anticoagulant treatment to maintain autologous vein grafts for femoropopliteal atherosclerosis. *Arch Surg* 1992;127:1112-5.
24. Dutch-BOA. Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after infrainguinal bypass surgery (The Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin Study): a randomised trial. *Lancet* 2000;355:346-51.
25. Sarac T, Huber T, Back M, Ozaki CK, Carlton LM, Flynn TC, et al. Warfarin improves the outcome of infrainguinal vein bypass grafting at high risk for failure. *J Vasc Surg* 1998;28:446-57.
26. McCollum C, Alexander C, Kenchington G, Franks P, Greenhalgh R. Anti-

- platelet drugs in femoropopliteal vein bypasses: a multicenter trial. *J Vasc Surg* 1991;13:150-61.
27. Dacey LJ, Muñoz JJ, Johnson ER, Leavitt BJ, Maloney CT, Morton JR, et al. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Effect of preoperative aspirin use on mortality in coronary artery bypass grafting patients. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1986-90.
  28. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
  29. Appel GB. COX-2 inhibitors and the kidney. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19: S37-S40.
  30. Breyer MD, Hao C, Qi Z. Cyclooxygenase-2 selective inhibitors and the kidney. *Curr Opin Crit Care* 2001;7:393-400.
  31. Guidance on the use of cyclo-oxygenase (Cox) II selective inhibitors, Celecoxib, Rofecoxib, Meloxicam, Etodolac for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. London, U.K.: National Institute for Clinical Excellence (NICE): page 4, section 1.5.
  32. Lai KC, Lam SK, Chu KM, Wong BC, Hui WM, Hu WH, et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N Engl J Med* 2002;346:2033-8.
  33. Chan FK, To KF, Wu JC, Yung MY, Leung WK, Kwok T, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomised trial. *Lancet* 2002;359:9-13.
  34. Henry D, Lim LL, García Rodríguez LA, Pérez Gutthann S, Carson JL, Griffin M, et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ* 1996;312:1563-6.
  35. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001;345:1809-17.
  36. Fork FT, Lafolie P, Toth E, Lindgarde F. Gastrointestinal tolerance of 75 mg clopidogrel versus 325 mg aspirin in healthy volunteers. A gastroscopic study. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:464-9.
  37. Peripheral Arterial Disease in People With Diabetes. *American Diabetes*

Association. *Diabetes Care*, 2003;26:3333-41.

38. Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC, Avanzini F, Tognoni G, Nicolucci A, on behalf of the PPP Collaborative Group. Primary Prevention of Cardiovascular Events With Low-Dose Aspirin and Vitamin E in Type 2 Diabetic Patients Results of the Primary Prevention Project (PPP) trial. *Diabetes Care* 2003;26:3264-72.
39. Aspirin therapy in diabetes. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2004;76:s72-s3.