

## Aspirina en la prevención primaria del paciente hipertenso

V. Barrios Alonso y R. Campuzano Ruiz

Instituto de Enfermedades del Corazón. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

### La aspirina en prevención primaria de la enfermedad cardiovascular

Los esfuerzos actuales se centran en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular (ECV) en pacientes con factores de riesgo. Por su relevancia se intenta determinar el papel que pueda desempeñar el ácido acetilsalicílico o aspirina (AAS) en la prevención primaria en pacientes con hipertensión arterial (HTA). Existen 4 grandes estudios de tratamiento con AAS en pacientes sin historia de eventos cardiovasculares mayores previos, que por tanto permitirían responder a esta cuestión: *The British Doctors' Study*<sup>1</sup>, *The Physicians' Health Study*<sup>2</sup>, el estudio TPT (*Trombosis Prevention Trial*)<sup>3</sup> y el estudio HOT (*Hypertension Optimal Treatment*)<sup>4</sup>. Este último es el que aborda más directamente la prevención primaria en el paciente con HTA. Por otro lado, las guías para el manejo de la hipertensión de la Sociedad Británica de Hipertensión han dado las únicas directrices explícitas sobre AAS y prevención primaria en HTA, siendo necesario para comprenderlas en su totalidad la revisión somera de los estudios citados de prevención primaria en general y no sólo en HTA<sup>5</sup>. *The British Doctors' Study*<sup>1</sup> comparó la administración de 500 mg de AAS diarios frente a placebo en médicos británicos. Se obtuvo una disminución no significativa de muertes cardiovasculares en el grupo que recibía AAS. Tampoco hubo una disminución significativa de infarto agudo de miocardio (IAM) ni de mortalidad total en el grupo tratado. Sí existió una disminución de accidentes isquémicos transitorios en el grupo de AAS (0,16% frente a 0,28%), pero en ese grupo la incidencia de ictus fatales fue significativamente mayor. En *The Physicians' Health Study*<sup>2</sup> 22.071 médicos varones fueron randomizados a tratamiento con AAS 325 mg al día, placebo más caroteno 50 mg al día o placebo solo. No se encontraron diferencias en la mortalidad cardiovascular ni en la mortalidad global entre el AAS o el placebo sólo. Sí se encontró una disminución de la incidencia de IAM con AAS (0,26% frente a 0,44%), así como de ictus hemorrágico. En el TPT<sup>3</sup> se reclutaron 5.499 hombres con al menos un 20% de riesgo cardiovascular<sup>6</sup>. Los dos regímenes de tratamiento elegidos consistieron en anti-

coagulación oral a baja dosis (INR de 1,5) con warfarina y 75 mg de AAS en protocolo de diseño factorial 2 × 2. Los regímenes con warfarina redujeron los episodios de enfermedad coronaria un 21% y de mortalidad total un 17%; los grupos con AAS experimentaron una reducción de IAM de un 20%.

En el estudio HOT<sup>4</sup> los pacientes fueron randomizados a diferentes objetivos de presión arterial diastólica ( $\leq 90$ ,  $\leq 85$ ,  $\leq 80$ ) y a la administración de 75 mg de AAS frente a placebo. El grupo de AAS presentó una reducción de la incidencia de IAM del 36%, si bien no hubo diferencias en mortalidad cardiovascular y total. Los sangrados no fatales fueron más frecuentes en el grupo de la AAS.

### Llegados a este punto, ¿cuál es la evidencia a favor de la aspirina en prevención primaria de eventos cardiovasculares?

En tres de los cuatro estudios revisados el efecto de la aspirina ha sido marcadamente beneficioso en el contexto del IAM no fatal. Aunque hay una tendencia al incremento del ictus en general y del ictus hemorrágico en particular en el estudio de los médicos británicos y de salud americano<sup>1,2</sup>, esta tendencia no se confirma en el TPT<sup>3</sup> o en el estudio HOT<sup>4</sup>. Esto podría explicarse por la diferente dosis utilizada de AAS, ya que en los dos últimos estudios se utiliza una dosis de AAS mucho más baja (75 mg/día). Por otra parte, en ninguno de los 4 estudios la aspirina fue capaz de demostrar disminución de la mortalidad cardiovascular total. Sin embargo, aunque si bien ni en los pacientes de mayor riesgo hay evidencia de reducción de mortalidad total, la reducción de eventos isquémicos cerebrales o cardíacos podría compensar los riesgos de ictus hemorrágico, sangrados o problemas gastrointestinales<sup>7</sup>. Algunos autores proponen que esto, probablemente, no sería aplicable en el caso de pacientes de riesgo moderado<sup>8,9</sup>. No obstante, de acuerdo con los resultados obtenidos en el TPT y en el HOT, con dosis bajas de AAS (75 mg) los beneficios podrían compensar los riesgos también en pacientes con riesgo moderado (tabla 1).

### ¿Hay que asociar AAS y warfarina en prevención primaria?

La warfarina parece tener una eficacia similar a la aspirina en la prevención de la enfermedad coronaria, aunque previene más los desenlaces fatales que el AAS. La combinación de ambos tratamientos reduce de manera importante los eventos cardíacos; sin embargo, aumenta la incidencia de ictus hemorrágico<sup>3,7</sup>.

Correspondencia: V. Barrios Alonso.  
Instituto de Cardiología.  
Hospital Ramón y Cajal.  
Ctra. Colmenar, km. 9,100.  
28034 Madrid.

Aceptado para su publicación el 26 de abril de 2002.

TABLA 1  
Principales estudios con aspirina  
en prevención primaria

Estudio	Dosis AAS	Publicación	Resultados
<i>British Doctors' Study</i>	500 mg/ día	BMJ, 1988	↓ NS de muertes CV y ↓ AITS e ↑ ictus fatales con AAS
<i>Physicians' Health Study</i>	325 mg/ día	N Engl J Med, 1989	↓ de IAM ↑ ictus hemorrágico con AAS
Estudio de enfermeras	1-15 aspirinas (325 mg) semana	JAMA, 1991	↓ RR de IAM en mujeres ≥ 50 años de 1-6 aspirinas/ semana
TPT	75 mg/ día	Lancet, 1998	AAS: ↓ 20% IAM Grupo AAS + warfarina: ↑ ictus hemorrágico
HOT	75 mg/ día	Lancet, 1998	↓ 36% IAM y ↑ sangrados no fatales
PPP	100 mg/ día	Lancet, 2001	↓ mortalidad y eventos CV y ↑ sangrados

NS: no significativo; CV: cardiovascular; AITS: accidentes isquémicos transitorios; AAS: ácido acetilsalicílico; RR: riesgo relativo; IAM: infarto agudo de miocardio.

### ¿Cómo actúa la aspirina en el enfermo hipertenso?

Existen muy pocos datos que permitan responder esta pregunta. Las únicas guías de tratamiento que definen la utilización de aspirina en el enfermo hipertenso de una forma explícita son las de la Sociedad Británica de Hipertensión<sup>5</sup>. Estas guías recomiendan por primera vez el uso de aspirina en el enfermo hipertenso basándose en los resultados del estudio HOT<sup>4</sup> y el estudio TPT<sup>3</sup>. Recomiendan la utilización de 75 mg de aspirina diarios en pacientes hipertensos de edad igual o mayor a 50 años, cifras de presión arterial (PA) < 150/90 mmHg, que cumplan al menos uno de los siguientes supuestos: lesión de órgano diana, asociación de diabetes y/o riesgo coronario a 10 años ≥ 15% (fig. 1).

Un metaanálisis reciente de los 4 estudios revisados ha aportado datos aplicables al paciente hipertenso<sup>10</sup>. En este trabajo se estima el riesgo de eventos coronarios de los pacientes según la tabla de Sheffield modificada<sup>11</sup> y se concluye que la utilización de la aspirina en pacientes con un riesgo de enfermedad coronaria menor de 0,5% al año no está justificada al no compensar el beneficio los riesgos de su utilización. En pacientes con un riesgo del 1% anual el beneficio es pequeño, pero la administración de aspirina es segura. Sin embargo, en pacientes con un riesgo mayor de 1,5% el beneficio de la aspirina excede el riesgo incluso considerando pequeños sangrados. Por ello recomiendan tratar con aspirina a aquellos pacientes con un riesgo de eventos coronarios de 1,5% o mayor anual y que no tengan contraindicación para la misma. Otros resultados interesantes aplicables al hipertenso son los derivados del «Proyecto de prevención primaria» (PPP)<sup>12</sup>. Pretende evaluar el efecto de 100 mg de aspirina y 300 mg de vitamina E diarios en la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes con uno o más factores de riesgo cardiovasculares, entre los que se incluye la hipertensión. Se demostró que la aspirina redujo la incidencia de todos los eventos, y de forma significativa de la mortalidad cardiovascular y los eventos cardiovasculares totales. Los sangrados fueron más frecuentes en el grupo de aspirina que en el de placebo. De este estudio se deduce que en hombres y mujeres con riesgo de eventos cardiovasculares, debido a la presencia de al menos un factor de riesgo mayor (como hipertensión), añadir dosis baja de aspirina al tratamiento específico del factor de riesgo constituye un efecto preventivo adicional con una seguridad aceptable.

En esta misma línea han sido publicados dos metaanálisis muy recientes que vienen a confirmar la importancia de la evaluación del riesgo cardiovascular en cualquier enfermo y también en el hipertenso antes de indicar prevención primaria con aspirina. El primero de ellos revisó desde 1966 a mayo del 2001 todos los estudios randomizados de al menos un año de duración con aspirina. Según este metaanálisis, para 1.000 pacientes con un riesgo del 5% de padecer enfermedad coronaria a los 5 años, la aspirina puede prevenir de 6 a 20 infartos de miocardio, pero puede causar hasta dos ictus hemorrágicos y de 2 a 4 sangrados digestivos

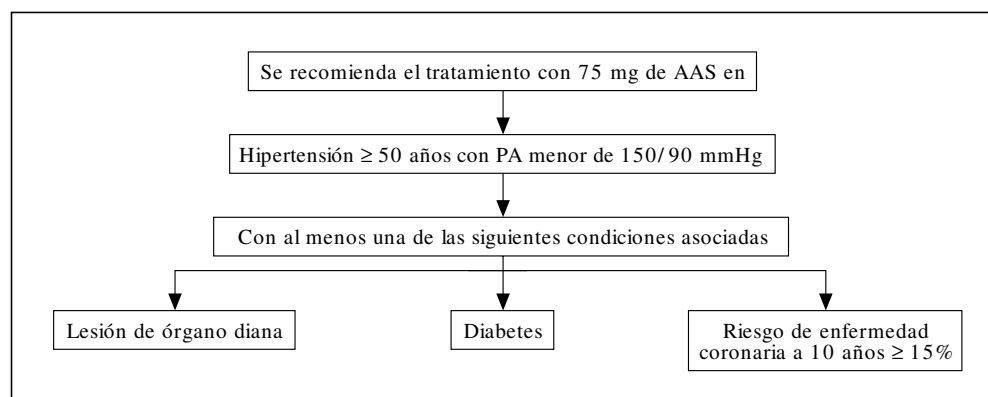


Fig. 1. Recomendaciones de la Sociedad Británica de Hipertensión<sup>5</sup>.

mayores. En aquéllos con riesgo inferior a 1% a los 5 años la utilización de aspirina prevendría sólo de 1 a 4 infartos, causando las mismas complicaciones. Por tanto se confirma que el beneficio de la aspirina se incrementa cuando también lo hace el riesgo cardiovascular del paciente, siendo éste un factor fundamental a la hora de prescribir tratamiento con aspirina en prevención primaria<sup>13</sup>. Otro metaanálisis de 287 estudios randomizados de fármacos antiplaquetarios comparados con placebo o con otro antiplaquetario en pacientes con riesgo alto cardiovascular revela que la aspirina, el clopidogrel y la ticlopidina tienen un efecto protector en la mayoría de pacientes con alto riesgo de enfermedad oclusiva vascular. La reducción proporcional de eventos vasculares graves en pacientes de alto riesgo es del 25%, siendo dicha reducción independiente de la causa de ese riesgo cardiovascular alto<sup>14</sup>. Hasta aquí parecería que todo enfermo hipertenso con alto riesgo cardiovascular podría beneficiarse del tratamiento con aspirina para prevención primaria de eventos cardiovasculares; sin embargo, una lectura cuidadosa de los estudios y algún estudio muy reciente<sup>15</sup> matizan este aspecto. Existe una tendencia ya apuntada en el estudio HOT<sup>4</sup> a que con una PA controlada en el momento del estudio el efecto de la aspirina era más beneficioso que con cifras tensionales altas. En el *Physicians' Health Study* el riesgo relativo de eventos cardiovasculares en tratados con aspirina aumentaba a medida que aumentaba la PA, pese a que dicha tendencia no alcanzó significación estadística<sup>2</sup>. Un reciente estudio por subgrupos, derivado del estudio TPT realizado por Meade et al pone de manifiesto un beneficio mayor de la aspirina en pacientes con presión arterial sistólica (PAS) menor de 130 mmHg (con un riesgo relativo de eventos cardiovasculares de 0,55) frente a aquellos pacientes con PA mayor de 145 mmHg (riesgo de 0,94)<sup>16</sup>. Por tanto, probablemente es requisito que el enfermo hipertenso esté controlado para lograr un efecto beneficioso de la aspirina en prevención primaria.

### ¿Qué ocurre con las mujeres hipertensas?

La mayoría de los estudios de prevención primaria con aspirina no han incluido a mujeres. La mejor evidencia disponible en el sexo femenino proviene del estudio de las enfermeras americanas. Entre las que recibían de 1 a 6 aspirinas semanales, el riesgo relativo (RR) ajustado por edad de sufrir un primer IAM fue de 0,68. El beneficio del fármaco fue mayor en las pacientes de  $\geq 50$  años y en las hipertensas<sup>17</sup>. Por otra parte, en el estudio PPP más de la mitad de la población reclutada era de sexo femenino y el efecto de la aspirina fue similar en ambos sexos<sup>12</sup>. Está en marcha el *Women's Health Study* que con mucha probabilidad aportará datos muy interesantes sobre prevención primaria en mujeres<sup>18</sup>.

### Conclusiones

En resumen, y pese a los factores individuales y matices a tener presentes en cualquier generalización, a la vista de los resultados de los estudios revisados podrían recomendarse bajas dosis de aspirina (75-100 mg/día)

para la prevención primaria de eventos cardiovasculares en pacientes hipertensos que presentan uno o más factores de riesgo cardiovascular, siempre que su PA esté controlada<sup>15</sup>. Sin embargo, el beneficio del tratamiento con aspirina superaría claramente el riesgo del mismo sólo en pacientes con un riesgo cardiovascular a 10 años mayor del 15% calculado con la escala de Framingham o escalas derivadas de la misma<sup>11</sup>. La dosis recomendada de aspirina no debería ser superior a 100 mg diarios<sup>6,15</sup>, pues dosis mayores pueden favorecer ictus hemorrágicos<sup>2,3</sup>.

En pacientes hipertensos la PA debe estar bien controlada (PAS menor de 145 mmHg) antes de iniciar el tratamiento con aspirina porque a mayor PA parece existir mayor riesgo de ictus hemorrágicos<sup>15</sup> y por tanto menor beneficio del tratamiento<sup>16</sup>.

Por último, según las Guías Británicas para el manejo de la HTA<sup>5</sup> debería tratarse con 75 mg de aspirina diarios a enfermos hipertensos de edad igual o mayor a 50 años con niveles tensionales inferiores a 150/90 mmHg que cumplan alguno de los siguientes supuestos: lesión de órgano diana, asociación de diabetes y/o riesgo coronario a 10 años  $\geq 15\%$ .

### BIBLIOGRAFÍA

1. Peto R, Gray R, Collins R, et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *BMJ* 1988;296:313-6.
2. The Steering Committee on the Physicians Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med* 1989;321:129-35.
3. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low intensity oral anticoagulation with warfarin and low dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. *Lancet* 1998;351:233-41.
4. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al, for the HOT Study Group. Effects of intensive blood pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351:1755-62.
5. Ramsay LE, Williams B, Johnston D, et al. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 1999: summary. *BMJ* 1999; 319:630-5.
6. Meade TW, Mellows S, Brozovic M, et al. Hemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1986;11:533-7.
7. Cairns JA, Theroux P, Lewis DH, Ezekowitz M, Meade TW. Antithrombotic agents in coronary artery disease. *Chest* 2001;119:S228-52.
8. Boissel JP. Individualising aspirin therapy for prevention of cardiovascular events. *JAMA* 1998;280:1949-50.
9. He J, Whelton PK, Vu B, Klay MJ. Aspirin and risk of haemorrhagic stroke. A meta-analysis of randomised controlled trials. *JAMA* 1998;280:1930-5.
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. Wallis EJ, Ramsay LE, Ull I, Ghahramani P, Jackson PR, Rowland K, et al. Coronary and cardiovascular risk estimation for primary prevention: validation of a new Sheffield table in the 1995 Scottish health survey population. *BMJ* 2000;320:671-6.
12. Collaborative group of the primary prevention project. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. *Lancet* 2001;357:89-95.
13. Hayden M, Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U.S. preventive services task force. *Ann Intern Med* 2002;136:161-72.
14. 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.
15. Rosser WW. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events. *Lancet* 2001;357:84-5.
16. Meade TW, Brennan PJ, on behalf of the MRC General Practice Research Framework. Determination of who may derive most benefit from aspirin in primary prevention: subgroup results from a randomised controlled trial. *BMJ* 2000;321:13-7.
17. Manson JE, Stampfer J, Colditz GA, et al. A prospective study of aspirin use and primary prevention in cardiovascular disease in women. *JAMA* 1991;266:521-7.
18. Rexrode KM, Lee IM, Cook NR, Henekens CH, Buring JE. Baseline characteristics of participants in the Women's Health Study. *J Women's Health Gend-Based Med* 2000;9:19-27.