



AVANCES EN MEDICINA

Prevención primaria cardiovascular con la aspirina

Primary cardiovascular prevention with aspirin



M. Seguí Díaz^a, C. Escobar^b y J.A. Divisón^c

^a Unidad de Medicina de Familia y Comunitaria, Unidad Básica de Salud Es Castell, Menorca, Baleares, España

^b Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^c Facultad de Medicina, Universidad Católica San Antonio de Murcia, Murcia, España

Ikeda Y, Shimada K, Teramoto T, Uchiyama S, Yamazaki T, Oikawa S, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in Japanese patients 60 years or older with atherosclerotic risk factors: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:2510-2520.

Resumen

Importancia del problema: La prevención de la enfermedad arteriosclerótica cardiovascular es una importante prioridad en Japón, debido al envejecimiento de la población.

Objetivo: Determinar si una dosis baja de aspirina (ácido acetil-salicílico [AAS]) diaria reduce la incidencia de eventos cardiovasculares (ECV) en pacientes ancianos japoneses con gran cantidad de factores de riesgo cardiovascular (FRCV).

Diseño, escenarios y participantes: El Japanese Primary Prevention Project (JPPP) se trató de un estudio multicéntrico aleatorizado y abierto con 14.164 pacientes japoneses entre 60-85 años, que presentaban hipertensión arterial (HTA), dislipemia, o diabetes tipo 2 (DM2), captados por médicos de atención primaria de 1.007 clínicas de Japón, entre marzo del 2005 y junio del 2007, y seguidos durante más de 6,5 años. El último control fue en mayo del 2012. Un

equipo de expertos (ciegos a la asignación del tratamiento) analizaron los resultados.

Intervención: Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 a una dosis de 100 mg/día de aspirina con cubierta entérica o a no medicación (no placebo) añadida a la medicación que estaban utilizando.

Objetivos: El objetivo principal fue un objetivo compuesto por muerte cardiovascular (MCV), por infarto de miocardio (IAM), por accidente vascular cerebral (AVC), u otras causas cardiovasculares, e IAM o AVC no fatal (fuera isquémico o hemorrágico, y eventos cerebrovasculares sin definir). Los objetivos secundarios fueron individualizados según cada paciente, fueran ataque isquémico transitorio (TIA, por sus siglas en inglés), angina de pecho, enfermedad arteriosclerótica que requiriera cirugía, etc.

Resultados: El estudio finalizó precozmente por decisión del comité de seguimiento del estudio tras una búsqueda de 5 años (rango intercuartil: 4,55-5,33) basado probablemente en la no necesidad de su continuación. En ambos grupos, fueran con AAS o no, hubieron 56 eventos fatales. Sin embargo, en los pacientes que tenían como tratamiento a la AAS hubieron 114 AVC no fatales y en el grupo que no tomaba AAS 108; en cuanto a los IAM no fatales en el grupo de AAS hubieron 20 y 38 en el que no. Y en eventos cerebrales no definidos, 3 en el grupo de la aspirina y 5 en el grupo que no ingería esta sustancia. La acumulación de resultados a los 5 años de seguimiento mostró que no habían tasas de eventos que fueran significativas entre los 2 grupos 2,77% (IC 95%: 2,40-3,20%) para AAS frente a 2,96% (IC 95%: 2,58-3,40%) en los que no. El *hazard ratio* (HR) fue de 0,94 (IC 95%: 0,77-1,15; $p=0,54$). Pero en cuanto a los IAM no fatales, la AAS redujo su incidencia a 0,30 (IC 95%: 0,19-0,47) frente a los

Correo electrónico: mseguid5@gmail.com (M. Seguí Díaz).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2014.12.004>

1138-3593/© 2014 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

que no tomaban AAS 0,58 (IC 95%: 0,42-0,81), siendo el HR de 0,53 (IC 95%: 0,31-0,91; $p=0,02$); del mismo modo, se redujo la incidencia de los TIA a 0,26 (IC 95%: 0,16-0,42) en el grupo de la AAS frente a 0,49 (IC 95%: 0,35-0,69) en los que no, el HR fue de 0,57 (IC 95%: 0,32-0,99); $p=0,04$. Pero, como contrapartida, se incrementó significativamente el riesgo de hemorragia extracraneal que requirió transfusión u hospitalización 0,86 (IC 95%: 0,67-1,11) para AAS y 0,51 (IC 95%: 0,37-0,72) en los que no, siendo el HR de 1,85 (IC 95%: 1,22-2,81) $p=0,004$.

Conclusión: Una dosis diaria de AAS (100 mg) no reduce significativamente un objetivo compuesto por MCV, AVC no fatal e IAM no fatal en población japonesa de 60 años o más, con FRCV.

Comentario

Desde hace mucho tiempo se sabe de las propiedades de la AAS, al actuar sobre la ciclooxigenasa (COX), y por ende sobre la producción de las prostaglandinas. Estas propiedades son analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas, pero, también antiagregantes. Su acción sobre la enzima COX-1 influye en el tromboxano A2 y con ello sobre la agregación plaquetaria. La consecuencia de ello es, a grandes rasgos, la reducción del riesgo de trombosis arterial, sea el IAM o el AVC, y a gran distancia la prevención de los eventos tromboembólicos venosos (un tema en discusión). Sin embargo, la AAS aumenta el riesgo de sangrado, sea sangrado gastrointestinal o por AVC hemorrágico. Esta disparidad entre efectos beneficiosos y efectos adversos hace que debamos ser cautos cuando prescribimos la AAS a nuestros pacientes, y no olvidarnos de hacer un balance de riesgo/beneficio sobre su idoneidad a largo plazo. Los beneficios de la AAS de inmediato y a largo plazo (horas o días) en la prevención y disolución de los trombos ha hecho que se mantenga a este medicamento como fármaco a utilizar en procesos agudos de IAM o AVC aterotrombótico. Son muchos los estudios y metaanálisis que han mostrado los beneficios a largo plazo en la prevención de ECV graves, encontrándose beneficios netos de reducción del riesgo de estos ECV en un 20%, con escasos, riesgos de hemorragias si la dosis administrada es pequeña (75-100 mg)¹. El problema es que en prevención primaria el número de ECV a prevenir va desde un número variable según la sociedad, a muy pequeño dependiendo del riesgo del paciente, por lo que los números no siempre justifican su prescripción. En este aspecto, la Food and Drug Administration (FDA) advirtió en contra sobre la utilización generalizada de la AAS en la prevención primaria en ECV fatales y AVC. El estudio que comentamos va en este sentido, en determinar si una dosis pequeña de AAS reduce la incidencia de ECV en pacientes ancianos japoneses con múltiples FRCV. Según este, la prescripción de una dosis diaria de AAS (100 mg) no reduce significativamente el riesgo de un objetivo compuesto por MCV, AVC no fatal e IAM no fatal en la población japonesa de 60 años o más con FRCV. Pero, y esto es importante, se redujeron los IAM en un 47% y los TIA en un 43%, aun incrementando el riesgo de hemorragia extracraneal (85%). Con todo, y si bien los datos van en la línea de otros estudios anteriores, salvo lo relacionado con las hemorragias intracraneales, pues hubo más AVC hemorrágicos que IAM, la extrapolación de datos entre la

población asiática y la occidental deben hacerse con precaución, pues es conocido que a nivel poblacional (sea genética o ambiental) los asiáticos tienen *a priori* mayor riesgo de AVC hemorrágico². Por otro lado, y como es conocido, las tasas de eventos en este estudio fueron menores de las esperadas, algo común en la población japonesa, y que condicionaron la significación estadística. Otro inconveniente fue que el estudio no se hiciera ciego, no hubo grupo placebo, se trató de un grupo control sin AAS. Al tiempo que se señala que no se sabe a ciencia cierta si la cubierta entérica de la AAS podía afectar a su efectividad preventiva. En cuanto a los objetivos apuntan que una diferencia relativa de un 20% en los eventos era un objetivo más ambicioso, que el 12% que se utiliza en este tipo de estudios de prevención primaria, lo que influyó en el cumplimiento del objetivo primario. Tangencialmente, aspectos como que el 10% del grupo que no utilizaba AAS acabarían utilizando la AAS al final del estudio, y que la adherencia al tratamiento a la AAS solo fue del 76% entre los que asistieron a las visitas de seguimiento, podría haber influido en los resultados³. También, en cuanto a las pérdidas fueron superiores a otros estudios y, probablemente mayores en el grupo que tuvo ECV, lo que pudo afectar a los resultados. El problema que se ha intentado responder, pero que en mi opinión no ha sido resuelto, es si la AAS puede utilizarse en pacientes sin ECV, pero con alto RCV. En este aspecto, los estudios POPADAD y el JPAD, junto con metaanálisis *ad hoc*, no han conseguido despejar la duda^{2,4,5}. En la actualidad están se están desarrollando varios estudios, al respecto, como el «A Study of Cardiovascular Events in Diabetes (ASCEND)», el «Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes (ACCEPT D)», el «ARRIVE», el «ASPREE», en la prevención primaria con AAS, y uno en forma de «polypill» que se está realizando en la India (TIPS-2), que ayudarán a despejar las dudas mostradas por la últimas evidencias. En otro aspecto, que no se puede olvidar, y que se hace eco un reciente estudio publicado en *Annals of Oncology*⁶, es evaluar los beneficios y daños del uso profiláctico de la AAS en la población general (prevención primaria) según la incidencia del cáncer, ECV y la mortalidad. La reducción del riesgo relativo (RR) medio en individuos entre 50-65 años que ingirieron AAS durante 10 años, según estos, fue del 7% en mujeres y del 9% en varones en el número de cánceres, IAM, o AVC en un período de 15 años, y una reducción global del RR del 4% en cualquier causa de muerte durante 20 años, señalan. Concluyen estos, que la utilización preventiva de la AAS durante un tiempo mínimo de 5 años con dosis entre 75-325 mg por día parece tener un balance riesgo/beneficio favorable, sobre todo en la mortalidad por ciertos cánceres gastrointestinales (colorrectal). En conclusión, con las evidencias encontradas hasta la fecha no existen unas recomendaciones claras, ahora bien, si el RCV del paciente es menor del 10% no debe utilizarse la AAS en prevención primaria pues los riesgos de sangrado superarían a los beneficios preventivos, sin embargo si el RCV se encontrara entre el 10-20% la AAS tal vez podría ser eficaz en la prevención del IAM y el AVC.

Bibliografía

1. 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.
2. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, Uemura S, Kanauchi M, Doi N, et al., Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;300:2134–41.
 3. Gaziano JM, Greenland P. When should aspirin be used for prevention of cardiovascular events? *JAMA*. 2014;312:2503–2504.
 4. Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, et al., Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Study Group; Diabetes Registry Group; Royal College of Physicians Edinburgh. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: Factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ*. 2008;337:a1840.
 5. De Berardis GD, Sacco M, Strippoli GF, Pellegrini F, Graziano G, Tognoni G, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: Meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009;339:b4531.
 6. Cuzick J, Thorat MA, Bosetti C, Brown PH, Burn J, Cook NR, et al. Estimates of benefits and harms of prophylactic use of aspirin in the general population. *Ann Oncol*. 2014;26:47–57.