

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

# Ácido acetilsalicílico para la prevención primaria de eventos cardiovasculares



Hesham K. Abdelaziz, MD, PhD,<sup>a,b,\*</sup> Marwan Saad, MD, PhD,<sup>b,c,\*</sup> Naga Venkata K. Pothineni, MD,<sup>c</sup> Michael Megaly, MD, MS,<sup>d,e</sup> Rahul Potluri, MD,<sup>f</sup> Mohammed Saleh, MD,<sup>g</sup> David Lai Chin Kon, MD,<sup>a</sup> David H. Roberts, MD,<sup>a</sup> Deepak L. Bhatt, MD, MPH,<sup>h</sup> Herbert D. Aronow, MD, MPH,<sup>i</sup> J. Dawn Abbott, MD,<sup>i</sup> Jawahar L. Mehta, MD, PhD<sup>c</sup>

## RESUMEN

**ANTECEDENTES** La eficacia y la seguridad del ácido acetilsalicílico para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular (ECV) continúan siendo objeto de debate.

**OBJETIVOS** El objetivo de este estudio fue examinar los resultados clínicos obtenidos con el ácido acetilsalicílico en la prevención primaria de la ECV tras la reciente publicación de ensayos grandes que añaden datos de > 45.000 individuos a los datos ya publicados.

**MÉTODOS** Se incluyeron los ensayos controlados y aleatorizados en los que se compararon los resultados clínicos obtenidos con ácido acetilsalicílico con los de un control, en prevención primaria, con una duración del seguimiento de  $\geq 1$  año. Los parámetros de valoración de la eficacia fueron la mortalidad por cualquier causa, la mortalidad de causa cardiovascular (CV), el infarto de miocardio (IM), el ictus, el accidente isquémico transitorio (AIT) y los eventos adversos cardiovasculares mayores. Los parámetros de valoración de la seguridad fueron la hemorragia mayor, la hemorragia intracraneal, la hemorragia mortal y la hemorragia gastrointestinal (GI) mayor. Se calcularon los riesgos relativos (RR) de DerSimonian-Laird de efectos aleatorios para los parámetros de valoración.

**RESULTADOS** Se dispuso para el análisis de un total de 15 ensayos controlados y aleatorizados con 165.502 participantes (ácido acetilsalicílico  $n = 83.529$ , control  $n = 81.973$ ). En comparación con el control, el ácido acetilsalicílico se asoció a unos resultados similares de mortalidad por cualquier causa (RR: 0,97, intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,93 a 1,01), mortalidad de causa CV (RR: 0,93; IC del 95%: 0,86 a 1,00) y mortalidad de causa no CV (RR: 0,98; IC del 95%: 0,92 a 1,05), pero con un riesgo inferior de IM no mortal (RR: 0,82; IC del 95%: 0,72 a 0,94), AIT (RR: 0,79; IC del 95%: 0,71 a 0,89) e ictus isquémico (RR: 0,87; IC del 95%: 0,79 a 0,95). El ácido acetilsalicílico se asoció a un mayor riesgo de hemorragia mayor (RR: 1,5; IC del 95%: 1,33 a 1,69), hemorragia intracraneal (RR: 1,32; IC del 95%: 1,12 a 1,55) y hemorragia GI mayor (RR: 1,52; IC del 95%: 1,34 a 1,73), con unas tasas similares de hemorragia mortal (RR: 1,09; IC del 95%: 0,78 a 1,55) en comparación con los sujetos de control. El total de cánceres y la mortalidad relacionada con el cáncer fueron similares en ambos grupos dentro del período de seguimiento del estudio.

**CONCLUSIONES** El ácido acetilsalicílico para la prevención primaria reduce los eventos isquémicos no mortales, pero aumenta significativamente los eventos hemorrágicos no mortales. (J Am Coll Cardiol 2019;73:2915-29)  
© 2019 American College of Cardiology Foundation. Publicado por Elsevier. Reservados todos los derechos.



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor Jefe del JACC, Dr. Valentin Fuster, consulte JACC.org

<sup>a</sup>Lancashire Cardiac Center, Blackpool Victoria Hospital, Blackpool, Reino Unido; <sup>b</sup>Department of Cardiovascular Medicine, Ain Shams University, El Cairo, Egipto; <sup>c</sup>Division of Cardiovascular Medicine, University of Arkansas for Medical Sciences and The Central Arkansas Veterans Healthcare System, Little Rock, Arkansas; <sup>d</sup>Minneapolis Heart Institute, Abbott Northwestern Hospital, Minneapolis, Minnesota; <sup>e</sup>Hennepin Healthcare, Minneapolis, Minnesota; <sup>f</sup>Aston Medical School, School of Medical Sciences, Aston University, Birmingham, Reino Unido; <sup>g</sup>Department of Medicine, Creighton University, Omaha, Nebraska; <sup>h</sup>Brigham and Women's Hospital Heart & Vascular Center, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; y la <sup>i</sup>Division of

El papel del ácido acetilsalicílico para la prevención secundaria del infarto de miocardio (IM), el ictus o el accidente isquémico transitorio (AIT) está claramente establecido (1-4). En un estudio transversal seriado realizado en 94.270 individuos entre 2007 y 2015 se observó que el empleo de ácido acetilsalicílico para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular (ECV) ascendía en promedio a un 43% (5). Sin embargo, la eficacia y la seguridad del ácido acetilsalicílico en la prevención primaria mostraron diferencias en múltiples ensayos controlados y aleatorizados (ECA) (6-15), y ello condujo a una considerable variabilidad en las recomendaciones de las guías elaboradas por sociedades médicas (4, 16-18).

El seguimiento de 10 años recientemente publicado del estudio JPAD 2 (*Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes*) (19), así como 3 grandes ECA, los estudios ARRIVE (*Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events*) (20), ASCEND (*A Study of Cardiovascular Events in Diabetes*) (21) y ASPREE (*Aspirin in Reducing Events in the Elderly*) (22, 23), aportaron nuevos datos a la controversia existente. El empleo de ácido acetilsalicílico a largo plazo se ha asociado a una reducción de la incidencia del cáncer y de la mortalidad por esta enfermedad (24, 25). La presente revisión sistemática constituye el análisis

más completo realizado de los datos disponibles para evaluar la eficacia y la seguridad del ácido acetilsalicílico en la prevención primaria de la ECV, así como de su efecto sobre la incidencia del cáncer y de la mortalidad.

## MÉTODOS

**ORÍGENES DE LOS DATOS, ELEGIBILIDAD DE LOS ENSAYOS Y EXTRACCIÓN DE LOS DATOS.** Este estudio se llevó a cabo aplicando el método de la guía PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*) y está registrado en *International Prospective Register for Systematic Reviews* (PROSPERO: CRD42018115612). Se realizó una búsqueda sistemática en bases de datos *online* hasta setiembre de 2018 para identificar los ECA pertinentes. La estrategia de búsqueda se muestra en la figura 1 *online*.

Se incluyeron los ensayos que: 1) comparaban el ácido acetilsalicílico (a cualquier dosis) con un control (placebo o ausencia de ácido acetilsalicílico) en la prevención primaria de la ECV; y 2) presentaban resultados en cuanto a parámetros de interés con un seguimiento de una duración mínima de 1 año. Se presenta una información detallada sobre los criterios de inclusión/exclusión y la extracción de los datos en el *apéndice online*.

---

Cardiovascular Medicine, The Warren Alpert Medical School of Brown University y Lifespan Cardiovascular Institute, Providence, Rhode Island. \*Los Drs. Abdelaziz y Saad contribuyeron por igual en este trabajo y ambos son primeros autores. El Dr. Bhatt ha formado parte del consejo asesor de Cardax, Elsevier Practice Update Cardiology, Medscape Cardiology, PhaseBio y Regado Biosciences; y ha formado parte del Consejo de Dirección de Boston VA Research Institute, Society of Cardiovascular Patient Care y TobeSoft; ha sido presidente del Comité de Supervisión de Calidad de la American Heart Association, el Comité de Dirección del Registro NCDR-ACTION y el Comité de Investigación y Publicaciones de VA CART; ha formado parte de Comités de Vigilancia de Datos del Baim Institute for Clinical Research (anteriormente Harvard Clinical Research Institute, para el ensayo PORTICO, financiado por St Jude Medical, actualmente Abbott), Cleveland Clinic, Duke Clinical Research Institute, Mayo Clinic, Mount Sinai School of Medicine (para el ensayo ENVISAGE, financiado por Daiichi-Sankyo) y Population Health Research Institute; St Jude Medical, actualmente Abbott), Cleveland Clinic, Duke Clinical Research Institute, Mayo Clinic, Mount Sinai School of Medicine (para el ensayo ENVISAGE, financiado por Daiichi-Sankyo) y Population Health Research Institute; ha recibido honorarios de American College of Cardiology (Editor Asociado Sénior, Ensayos Clínicos y Noticias, ACC.org), Vicepresidente, Comité de Acreditación de ACC), Baim Institute for Clinical Research (anteriormente Harvard Clinical Research Institute; comité de dirección del ensayo clínico RE-DUAL PCI financiado por Boehringer Ingelheim), Belvoir Publications (Editor Jefe, Harvard Heart Letter), Duke Clinical Research Institute (comités directivos de ensayos clínicos), HMP Global (Editor Jefe, Journal of Invasive Cardiology), Journal of the American College of Cardiology (Editor Invitado; Editor Asociado), Population Health Research Institute (para el comité de operaciones, comité de publicaciones, comité de dirección, comité de dirección del estudio COMPASS, codirector nacional de Estados Unidos, financiado por Bayer), Slack Publications (Editor Médico Jefe, Cardiology Today's Intervention), Society of Cardiovascular Patient Care (Secretario/Tesorero) y WebMD (comités de dirección de Formación Médica continuada); ha sido Editor Adjunto de Clinical Cardiology; ha recibido financiación para investigación de Abbott, Amarin, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Chiesi, Eisai, Ethicon, Forest Laboratories, Idorsia, Ironwood, Ischemix, Lilly, Medtronic, PhaseBio, Pfizer, Regeneron, Roche, Sanofi, Synaptic y The Medicines Company; ha recibido pagos de derechos de autor de Elsevier (Editor, Cardiovascular Intervention: A Companion to Braunwald's Heart Disease); ha sido investigador del centro de Biotronik, Boston Scientific, St. Jude Medical (actualmente Abbott) y Svelte; ha formado parte del consejo de dirección del American College of Cardiology; y ha realizado investigación no financiada para FlowCo, Merck, Novo Nordisk, PLx Pharma y Takeda. El Dr. Abbott ha recibido subvenciones de investigación sin ninguna compensación directa de Sinomed, Abbott Vascular, Biosensors Research, Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca y CSL Behring. El Dr. Mehta ha sido consultor de Bayer, Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, MedImmune y Pfizer; y ha recibido apoyo de subvenciones de Bayer, Boehringer Ingelheim, and AstraZeneca, y el Department of Veterans Affairs, Veterans Health Administration, Office of Research and Development, Biomedical Laboratory Research and Development (Washington, DC) (subvención número BX-000282-05). Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

Original recibido el 5 de diciembre de 2018; original revisado recibido el 10 de marzo de 2019, aceptado el 12 de marzo de 2019.

**ABREVIATURAS  
Y ACRÓNIMOS****AIT** = accidente isquémico transitorio**ECV** = enfermedad cardiovascular**IM** = infarto de miocardio**MACE** = eventos adversos cardiovasculares mayores**EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO Y DE**

**LA CALIDAD.** Utilizamos la herramienta de la Cochrane Collaboration para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios incluidos y la herramienta GRADE (*Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation*) para evaluar la calidad de la evidencia para cada uno de los parámetros de valoración (26).

**PARÁMETROS DE VALORACIÓN.** Los principales parámetros de valoración de la eficacia fueron la mortalidad por cualquier causa, la mortalidad de causa cardiovascular (CV), el IM, el ictus, el AIT y los eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE). Los parámetros de valoración de la seguridad fueron la hemorragia mayor, la hemorragia intracraneal, la hemorragia mortal y la hemorragia gastrointestinal (GI) mayor. Se evaluó también la incidencia del cáncer y la mortalidad relacionada con el cáncer. Todos los parámetros de valoración se analizaron según el criterio de intención de tratar. En el [apéndice online](#) se presenta una información detallada de los parámetros de valoración del estudio y sus definiciones.

**SÍNTESIS DE LOS DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Las variables cualitativas se presentaron en forma de frecuencia y porcentaje, y las variables continuas mediante la media  $\pm$  DE. Se aplicó el modelo de DerSimonian y Laird para calcular las incidencias ponderadas de efectos aleatorios y los valores de riesgo relativo (RR) de resumen (27), utilizando como factor de ponderación el tamaño de la población. Se calcularon los intervalos de confianza (IC) al nivel del 95% para las estimaciones del efecto global. Todos los valores de  $p$  fueron bilaterales y se consideraron estadísticamente significativos los valores de  $p < 0,05$ . Se utilizó el estadígrafo de Higgins  $I^2$  (28) y el método de Egger (29) para evaluar la heterogeneidad y el sesgo de publicación, respectivamente. Se calcularon los valores del número necesario a tratar (NNT) y el número necesario para causar daño (NNH); sin embargo, estas cifras deben interpretarse con precaución ya que dependen en gran medida del riesgo de ECV existente en la situación inicial en los participantes de cada ensayo. Se calculó el riesgo anual de eventos CV para cada población de estudio ([apéndice online](#)).

**ANÁLISIS SECUNDARIOS.** Llevamos a cabo múltiples análisis de sensibilidad y de subgrupos para las variables principales de valoración de la eficacia y la seguridad. Además, se realizaron análisis de metarregresión de efectos aleatorios para evaluar los posibles efectos de la modificación del tratamiento en los resultados según las características iniciales. Se presenta una información más detallada de los análisis secundarios en el [apéndice online](#). Todos los análisis se realizaron con el programa STATA versión 14 (StataCorp, College Station, Texas, Estados Unidos).

**RESULTADOS****CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS.**

Nuestra búsqueda identificó 9.838 referencias ([figura 1 online](#)). Se incluyeron en total 15 ECA con 165.502 participantes (ácido acetilsalicílico  $n = 83.529$  y control  $n = 81.973$ ) (6-11, 13-15, 19-22, 30, 31). El riesgo CV estimado a 10 años fue alto (es decir,  $\geq 7,5\%$ ) en 11 estudios, y bajo-intermedio en 4 ensayos. Tres de los ECA se realizaron exclusivamente en varones (6, 7, 9) y 1 se llevó a cabo tan solo en mujeres (11). Cuatro de los ECA incluyeron únicamente a pacientes diabéticos (13, 19, 21, 30), mientras que en 1 se excluyó a esa población de pacientes (20). La duración media ponderada del seguimiento fue de  $6,44 \pm 2,04$  años. En la [tabla 1](#) se presenta una información detallada de los ensayos incluidos.

**CARACTERÍSTICAS INICIALES DE LAS COHORTES INCLUIDAS.**

La media de edad fue de  $61,6 \pm 5,6$  años en el grupo de ácido acetilsalicílico frente a  $61,5 \pm 5,5$  años en el grupo control. Las poblaciones de estudio en los grupos de ácido acetilsalicílico y de control estaban bien igualadas respecto a diversos factores de riesgo CV. Los parámetros demográficos iniciales de los pacientes se detallan en la [tabla 1 online](#).

**EVALUACIÓN DE LA CALIDAD Y EL RIESGO DE SESGO EN LOS ENSAYOS INCLUIDOS.**

Un total de 5 ensayos se consideraron de bajo riesgo y 10 de riesgo intermedio de sesgo. El conjunto de la evidencia respecto a los resultados evaluados alcanzó un nivel de calidad alto ([tablas 2 y 3 online](#)). No se puso de manifiesto un riesgo de sesgo significativo con la prueba de Egger para ninguno de los parámetros de valoración.

**RESULTADOS DE EFICACIA. Mortalidad por cualquier causa, de causa CV y de causa no CV.**

El ácido acetilsalicílico se asoció a unos resultados similares de mortalidad por cualquier causa (4,75% frente a 4,82%; RR: 0,97; IC del 95%: 0,93 a 1,01;  $p = 0,13$ ,  $I^2 = 0\%$ ) y de mortalidad de causa no CV (3,3% frente a 3,3%; RR: 0,98; IC del 95%: 0,92 a 1,05;  $p = 0,53$ ;  $I^2 = 29\%$ ). Hubo una reducción modesta, no significativa, de la mortalidad de causa CV con ácido acetilsalicílico en comparación con el grupo control (1,46% frente a 1,52%; RR: 0,93; IC del 95%: 0,86 a 1,00;  $p = 0,064$ ,  $I^2 = 0\%$ ) ([figura 1](#)).

**Eventos cardiovasculares.** El uso de ácido acetilsalicílico se asoció a un riesgo inferior del total de IM (2,07% frente a 2,35%; RR: 0,85; IC del 95%: 0,76 a 0,95;  $p = 0,003$ ,  $I^2 = 60\%$ ), que se debía a un menor riesgo de IM no mortales (1,37% frente a 1,62%; RR: 0,82; IC del 95%: 0,72 a 0,94;  $p = 0,005$ ,  $I^2 = 58\%$ ) en comparación con el grupo control. El riesgo de IM mortal (RR: 0,93; IC del 95%: 0,79 a 1,11;  $p = 0,43$ ,  $I^2 = 13\%$ ), angina de pecho (RR: 0,92; IC del 95%: 0,79 a 1,08;  $p = 0,30$ ,  $I^2 = 0\%$ ), re-

vascularización coronaria (RR: 0,96; IC del 95%: 0,87 a 1,05;  $p = 0,36$ ,  $I^2 = 0\%$ ), y enfermedad arterial periférica sintomática (5,95% frente a 6,28%; RR: 0,88; IC del 95%: 0,70 a 1,09;  $p = 0,24$ ,  $I^2 = 9\%$ ) fue similar en los dos grupos (**figura 2**, [figura 2 online](#)).

El riesgo de AIT fue inferior en el grupo de ácido acetilsalicílico (1,06% frente a 1,33%; RR: 0,79; IC del 95%: 0,71 a 0,89;  $p < 0,001$ ;  $I^2 = 0\%$ ) en comparación con el grupo control. Las tasas totales de ictus (1,82% frente a 1,86%; RR: 0,97; IC del 95%: 0,89 a 1,04;  $p = 0,37$ ,  $I^2 = 10\%$ ), incluidos los ictus mortales (RR: 1,03; IC del 95%: 0,84 a 1,26;  $p = 0,81$ ), y de los ictus no mortales (RR: 0,94; IC del 95%: 0,85 a 1,02;  $p = 0,15$ ) fue similar en los 2 grupos. Un análisis detallado puso de manifiesto un menor riesgo de ictus isquémico (1,29% frente a 1,49%; RR: 0,87; IC del 95%: 0,79 a 0,95;  $p = 0,002$ ,  $I^2 = 0\%$ ), pero con una tendencia a un mayor riesgo de ictus hemorrágico (0,29% frente a 0,23%; RR: 1,21; IC del 95%: 0,99 a 1,47;  $p = 0,059$ ,  $I^2 = 0\%$ ) con ácido acetilsalicílico en comparación con el control (**figura 3**, [figura 3 online](#)). El NNT para prevenir 1 evento de IM, AIT o ictus isquémico fue de 357, 370 y 500, respectivamente.

**Eventos adversos cardiovasculares mayores.** La variable de valoración combinada formada por el IM no mortal, el ictus no mortal, el AIT y la muerte de causa CV, evaluada con el empleo de datos de 6 ECA fue inferior con ácido acetilsalicílico en comparación con el grupo control (3,86% frente a 4,24%, RR: 0,903; IC del 95%: 0,85 a 0,96,  $p = 0,001$ ).

**RESULTADOS DE SEGURIDAD. Eventos de hemorragia mayor.** El uso de ácido acetilsalicílico para la prevención primaria se asoció a un aumento significativo del riesgo de hemorragia mayor (1,47% frente a 1,02%; RR: 1,50; IC del 95%: 1,33 a 1,69;  $p < 0,001$ ,  $I^2 = 25\%$ ), hemorragia intracraneal incluido el ictus hemorrágico (0,42% frente a 0,32%; RR: 1,32; IC del 95%: 1,12 a 1,55;  $p = 0,001$ ,  $I^2 = 0\%$ ), y hemorragia GI mayor (0,80% frente a 0,54%; RR: 1,52; IC del 95%: 1,34 a 1,73;  $p < 0,001$ ;  $I^2 = 0\%$ ) en comparación con el grupo control (**figura 4**). Se evaluaron las hemorragias mortales en 5 ensayos (8, 10, 16, 17, 26) y los resultados fueron similares en los 2 grupos (0,23% frente a 0,19%; RR: 1,09; IC del 95%: 0,78 a 1,55;  $p = 0,6$ ,  $I^2 = 0\%$ ). El NNH para causar un evento de hemorragia mayor y de hemorragia intracraneal fue de 222 y 1.000, respectivamente.

**Ulceración gastrointestinal.** El ácido acetilsalicílico se asoció a un aumento del riesgo de úlceras GI (RR: 1,37; IC del 95%: 1,07 a 1,76;  $p = 0,013$ ,  $I^2 = 80\%$ ) en comparación con el grupo control.

**CÁNCER.** Tras una media de seguimiento de 6,46 años, la incidencia de cáncer (6,1% frente a 6,2%; RR: 0,99; IC del 95%: 0,93 a 1,06;  $p = 0,85$ ,  $I^2 = 24\%$ ) y la mortalidad relacionada con el cáncer (1,95% frente a 1,89%; RR:

0,99; IC del 95% 0,82 a 1,20;  $p = 0,92$ ;  $I^2 = 80\%$ ) fueron similares en ambos grupos (**figura 4 online**).

**ANÁLISIS DE METARREGRESIÓN.** El sexo femenino se asoció a un efecto favorable del tratamiento respecto al total de ictus ( $p = 0,046$ ). La metarregresión respecto al año de publicación mostró un efecto favorable del tratamiento respecto al IM no mortal en los estudios más antiguos en comparación con los más recientes ( $p = 0,05$ ). Otras características iniciales, como la edad, la hipertensión, la diabetes o el uso de estatinas, no mostró ninguna modificación de los resultados de eficacia ni de seguridad (**tabla 4 online**).

**ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD.** En nuestros análisis de sensibilidad preespecificados de: 1) las poblaciones que recibieron ácido acetilsalicílico en dosis bajas  $\leq 100$  mg/día; 2) las poblaciones con un riesgo estimado de ECVA a 10 años  $\geq 7,5\%$ ; y 3) los resultados obtenidos en el seguimiento de  $\geq 5$  años, el ácido acetilsalicílico continuó mostrando una asociación con un riesgo de total de IM, IM no mortales, AIT, ictus isquémico y MACE inferior al del grupo control.

La mortalidad por cualquier causa fue menor con ácido acetilsalicílico tan solo en el seguimiento de  $\geq 5$  años (RR: 0,95; IC del 95%: 0,90 a 0,99;  $p = 0,032$ ), debido probablemente a los efectos uniformes sobre la mortalidad de causa no CV (RR: 0,95; IC del 95%: 0,89 a 1,0;  $p = 0,08$ ) y la mortalidad de causa CV (RR: 0,95; IC del 95%: 0,87 a 1,03;  $p = 0,3$ ). En las poblaciones con un riesgo estimado de ECVA a 10 años alto, el ácido acetilsalicílico mostró una tendencia a una menor mortalidad de causa CV (RR: 0,92; IC del 95%: 0,84 a 1,0;  $p = 0,06$ ); sin embargo, la mortalidad por cualquier causa continuó siendo similar (RR: 0,97; IC del 95%: 0,91 a 1,02,  $p = 0,26$ ). En todos los demás análisis de sensibilidad, la mortalidad por cualquier causa y la mortalidad de causa CV fueron similares en los dos grupos. El riesgo de hemorragia mayor fue mayor con ácido acetilsalicílico que en el grupo control, en todos los análisis de sensibilidad realizados.

En las poblaciones que recibieron ácido acetilsalicílico en dosis bajas ( $\leq 100$  mg/día), hubo una reducción significativa del total de ictus (RR: 0,92; IC del 95%: 0,85 a 0,99;  $p = 0,04$ ) y de los ictus no mortales (RR: 0,88; IC del 95%: 0,80 a 0,96,  $p = 0,007$ ), resultado este que no se observó cuando se agruparon los ensayos de todas las dosis. Con objeto de explorar con mayor detalle este efecto, realizamos un análisis de subgrupos para comparar el tratamiento de ácido acetilsalicílico en dosis bajas ( $\leq 100$  mg/día) con el de dosis altas ( $\geq 300$  mg/día), y observamos una asociación entre el ácido salicílico en dosis altas y un aumento del riesgo del total de ictus (RR: 1,19; IC del 95%: 1,0 a 1,4;  $p = 0,05$ ) y un aumento relativo del 57% en el riesgo de ictus hemorrágico (RR: 1,57; IC del 95%: 0,89 a 2,77) (**figura 5 online**).

**TABLA 1** Características iniciales de los estudios incluidos

Estudio (año)	País	Ácido acetilsalicílico/ Control, n	Diseño del estudio	Población de pacientes
ASPREE (2018)	Australia y Estados Unidos	9.525/9.589	ECA doble ciego	Edad ≥ 70 años (≥ 65 años en negros e hispanos de Estados Unidos)
ARRIVE (2018)	Europa y Estados Unidos	6.270/6.276	ECA triple ciego	Varones de edad > 55 años + 2-4 factores de riesgo CV, mujeres de edad > 60 años + 3-4 factores de riesgo CV
ASCEND (2018)	Reino Unido	7.740/7.740	ECA cuádruple ciego, 2 × 2, ácido graso omega-3	Edad > 40 años + DM
AASER (2018)	España	50/61	ECA de diseño abierto	Estadio de ERC 3-4
JPAD 2 (2017)	Japón	1.262/1.277	ECA de diseño abierto	Edad 30-85 años + DM
JPPP (2014)	Japón	7.220/7.224	ECA de diseño abierto	Edad de 60-85 años + HT, DM o dislipidemia
AAA (2010)	Reino Unido	1.675/1.675	ECA doble ciego	Edad de 50-75 años + ITB < 0,96
POPADAD (2008)	Reino Unido	638/638	ECA doble ciego, 2 × 2, antioxidante	Edad > 40 años + DM EAP asintomática con ITB ≤ 0,99
WHS (2005)	Estados Unidos	19.934/19.942	ECA doble ciego, 2 × 2, vitamina E	Mujeres profesionales de la salud de edad > 45 años
PPP (2001)	Italia	2.226/2.269	ECA abierto, 2 × 2, vitamina E	Edad > 50 años + ≥ 1 factor de riesgo de ECV
HOT (1998)	Europa, Asia, América	9.399/9.391	ECA doble ciego, 3 × 2, objetivos terapéuticos de hipertensión	Edad de 50-80 años + HT
TPT (1998)	Reino Unido	1.268/1.272	ECA doble ciego, 2 × 2, warfarina	Hombres de 45-69 años de edad en el 20% o 25% superior de la puntuación de riesgo de ECV
ETDRS (1992)	Estados Unidos	1.856/1.855	ECA doble ciego	Edad de 18-70 años + DM + retinopatía diabética
PHS (1989)	Estados Unidos	11.037/11.034	ECA doble ciego	Médicos varones sanos de 40-84 años
BMD (1988)	Reino Unido	3.429/1.710	ECA de diseño abierto	Médicos varones de edad ≤ 80 años

\*Mediana. † Media de cumplimiento a lo largo de los años de seguimiento. ‡ Valor en la población completa. § El 7% de la información sobre el estado de supervivencia se obtuvo a través de los datos del censo.

AAA = Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis; AASER = Acido Acetil Salicilico en la Enfermedad; AI = angina inestable; AIT = accidente isquémico transitorio; ASCEND = A Study of Cardiovascular Events in Diabetes; ARRIVE = Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events; ASPREE = Aspirin in Reducing Events in the Elderly; BMD = British Male Doctors Trial; CPI = cardiopatía isquémica; CV = cardiovascular; DM = diabetes mellitus; EAP = enfermedad arterial periférica; EC = enfermedad coronaria; ECA = ensayo controlado aleatorizado; ECV = enfermedad cardiovascular; ERC = enfermedad renal crónica; ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy; HIC = hemorragia intracranial; HOT = Hypertension Optimal Treatment; HT = hipertensión; IM = infarto de miocardio; ITB = índice tobillo-brazo; JPAD2 = Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes; JPPP = Japanese Primary Prevention Project; NI = no indicado; PAD = presión arterial diastólica; PHS = Physician's Health Study; POPADAD = Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes; PPP = Primary Prevention Project; WHS = Woman Health Study.

Continúa en la página siguiente

**ANÁLISIS DE SUBGRUPOS. Diabetes.** En el presente análisis se observaron resultados similares por lo que respecta a la mortalidad por cualquier causa (RR: 0,96; IC del 95%: 0,91 a 1,00 frente a RR: 0,96; IC del 95%: 0,85 a 1,10), la mortalidad de causa CV (RR: 0,91; IC del 95%: 0,82 a 1,00 frente a RR: 0,89; IC del 95%: 0,6 a 1,3), y el total de ictus (RR: 0,91; IC del 95%: 0,76 a 1,1 frente a RR: 0,98; IC del 95%: 0,88 a 1,1) con ácido acetilsalicílico en comparación con el control en los pacientes con o sin diabetes. El riesgo de IM fue inferior con ácido acetilsalicílico en los sujetos sin diabetes pero no en los que tenían diabetes (RR: 0,8; IC del 95%: 0,66 a 0,98;  $p = 0,03$  frente a RR: 0,90; IC del 95%: 0,75 a 1,07;  $p = 0,23$ ), aunque sin una interacción significativa del subgrupo ( $p_{\text{interacción}} = 0,48$ ).

**Sexo.** El ácido acetilsalicílico se asoció a un riesgo de IM inferior al del grupo control en los varones, pero no en las mujeres (RR: 0,69; IC del 95%: 0,58 a 0,83;  $p < 0,001$  frente a RR: 0,92; IC del 95%: 0,78 a 1,1;  $p = 0,35$ ;

$p_{\text{interacción}} = 0,03$ ). Por lo demás, el sexo no afectó a los resultados de mortalidad por cualquier causa (RR: 0,96; IC del 95%: 0,87 a 1,00 frente a RR: 0,92; IC del 95%: 0,78 a 1,10), mortalidad de causa CV (RR: 0,93; IC del 95%: 0,82 a 1,00 frente a RR: 0,9; IC del 95%: 0,75 a 1,10), total de ictus (RR: 1,19; IC del 95%: 0,96 a 1,12 frente a RR: 0,95; IC del 95%: 0,81 a 1,12), y hemorragia mayor (RR: 1,44; IC del 95%: 1,21 a 1,73 frente a RR: 1,48; IC del 95%: 1,25 a 1,75) con ácido acetilsalicílico en comparación con el control.

**Calidad de los estudios.** El ácido acetilsalicílico se asoció a un menor riesgo de mortalidad por cualquier causa (RR: 0,94; IC del 95%: 0,88 a 1,00;  $p = 0,05$  frente a RR: 0,99; IC del 95%: 0,91 a 1,08;  $p = 0,88$ ;  $p_{\text{interacción}} = 0,24$ ), total de IM (RR: 0,84; IC del 95%: 0,73 a 0,97;  $p = 0,01$  frente a RR: 0,85; IC del 95%: 0,70 a 1,03;  $p = 0,1$ );  $p_{\text{interacción}} = 0,89$ ), e IM no mortal (RR: 0,77; IC del 95%: 0,63 a 0,94;  $p = 0,01$  frente a RR: 0,87; IC del 95%: 0,72 a

**TABLA 1 Continuación**

Dosis de ácido acetilsalicílico	Variable de valoración principal	Adherencia al ácido acetilsalicílico, %	Riesgo CV estimado en 10 años	Seguimiento completado, %	Media de seguimiento, años
100 mg/día	Combinación de muerte, demencia o discapacidad física persistente	62	8,2	98,5/98,4	4,7*
100 mg/día	Combinación de IM, ictus, muerte de causa CV, AI o AIT	80	6,9	96/96,3	5*
100 mg/día	Combinación de IM no mortal, ictus no mortal (excluida la HIC confirmada) o AIT o muerte por cualquier causa vascular	70†	10,2	99,1‡	7,4
100 mg/día	Combinación de muerte de causa CV, SCA (IM no mortal, revascularización coronaria o AI), enfermedad cerebrovascular, IC o EAP no mortal	92,6	31	NI	5,4*
81-100 mg/día	Combinación de muerte súbita, muerte de causa CV, IM no mortal, ictus no mortal, AI, AIT o EAP	79	7,8	62/65	10,3*
100 mg/día	Combinación de muerte de causa CV (IM, ictus y otras causas CV), ictus no mortal e IM	76	5,9	89,2/89,6	5,02*
100 mg/día	Combinación de evento coronario mortal o no mortal o ictus o revascularización	88	9,9	NI	8,2
100 mg/día	Combinación de muerte por EC o ictus, IM no mortal o ictus o amputación por encima del tobillo por isquemia crítica de extremidad	50	25,3	84,5/84	6,7*
100 mg a días alternos	Combinación de IM no mortal, ictus no mortal o muerte CV	73†	2,6	97,2 (morbilidad), 99,4 (mortalidad) ‡	10,1
100 mg/día	Combinación de muerte de causa CV, IM no mortal e ictus no mortal	81	7,6	99,3‡§	3,6
75 mg/día	Combinación de todos los IM (mortales y no mortales), todos los ictus (mortales y no mortales) y todas las demás muertes de causa CV	NI	11,9	97,4‡	3,8
75 mg/día	Todas las CPI (muerte de causa coronaria e IM mortal o no mortal)	NI	15,3	NI	6,7*
650 mg/día	Mortalidad por cualquier causa	70	40,8	80-90‡	5
325 mg a días alternos	Mortalidad por ECV	85	6,7	99,7‡	5
500 mg/día o 300 mg/día si se solicita	Mortalidad por ECV	75	15,4	NI	6

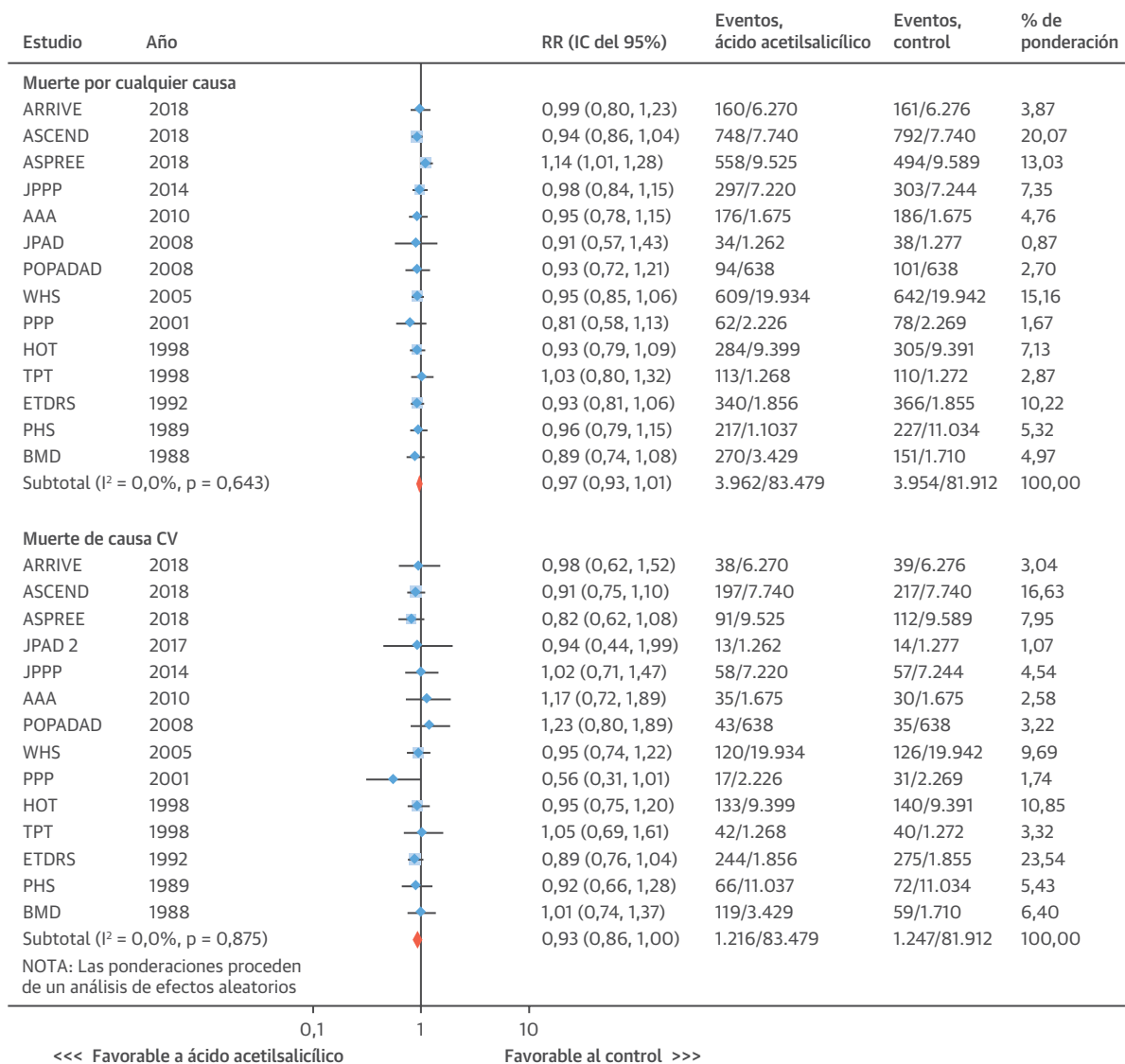
1,05;  $p = 0,16$ );  $p_{interacción} = 0,37$ ) en los ensayos de calidad regular en comparación con los de calidad alta, pero sin una  $p_{interacción}$  significativa. La hemorragia mayor continuó siendo significativamente mayor con ácido acetilsalicílico en comparación con el control, con independencia de la calidad de los estudios (figura 6 online)

## DISCUSIÓN

El presente metanálisis constituye el estudio más amplio y más actual de los resultados a largo plazo obtenidos con el empleo de ácido acetilsalicílico en la prevención primaria de la ECV. En nuestro análisis principal observamos lo siguiente: 1) el ácido acetilsalicílico no se asocia a una reducción de la mortalidad por cualquier causa ni de la mortalidad de causa no CV, pero sí se asocia a una reducción relativa modesta, sin significación estadística, de un 7% en la mortalidad de causa CV; 2) el ácido acetilsalicílico (incluso en dosis  $\leq 100$  mg/día) se asocia a unas tasas inferiores de IM (NNT = 357), IM no mortal (NNT = 400), AIT (NNT = 370) e ictus isquémico (NNT = 500); 3) el uso de ácido acetilsalicílico se asocia a un aumento significativo del riesgo de eventos de hemorragia mayor no mortal, con independencia de la dosis y de las características de la población; y 4) el ácido acetil-

salicílico no afecta a la incidencia de cáncer ni al riesgo de muerte por cáncer en un período de seguimiento de una mediana de 6,46 años. Los análisis secundarios pusieron de manifiesto lo siguiente: 1) el ácido acetilsalicílico puede reducir la mortalidad por cualquier causa después de 5 años de seguimiento; 2) la tendencia a un menor riesgo de muerte de causa CV con ácido acetilsalicílico se observa tan solo en las poblaciones con un riesgo estimado de ECVA a 10 años elevado; y 3) el menor riesgo del total de ictus y de los ictus no mortales con el empleo de ácido acetilsalicílico se observa tan solo cuando se utilizan dosis bajas ( $\leq 100$  mg/día) de ácido acetilsalicílico.

**ÁCIDO ACETILSALICÍLICO Y PREVENCIÓN PRIMARIA DE LA MORTALIDAD.** Los metanálisis previos del uso de ácido acetilsalicílico para la prevención primaria han aportado evidencias contradictorias respecto a su efecto en la mortalidad por cualquier causa (1, 32-34). En el presente análisis, aunque el ácido acetilsalicílico no redujo la mortalidad por cualquier causa, se observó una reducción relativa modesta, sin significación estadística, del 7% en la mortalidad de causa CV. Además, en las poblaciones que fueron objeto de un seguimiento durante  $> 5$  años (media de 6,7 años), se apreció un posible beneficio en cuanto a la mortalidad por cualquier causa. En un

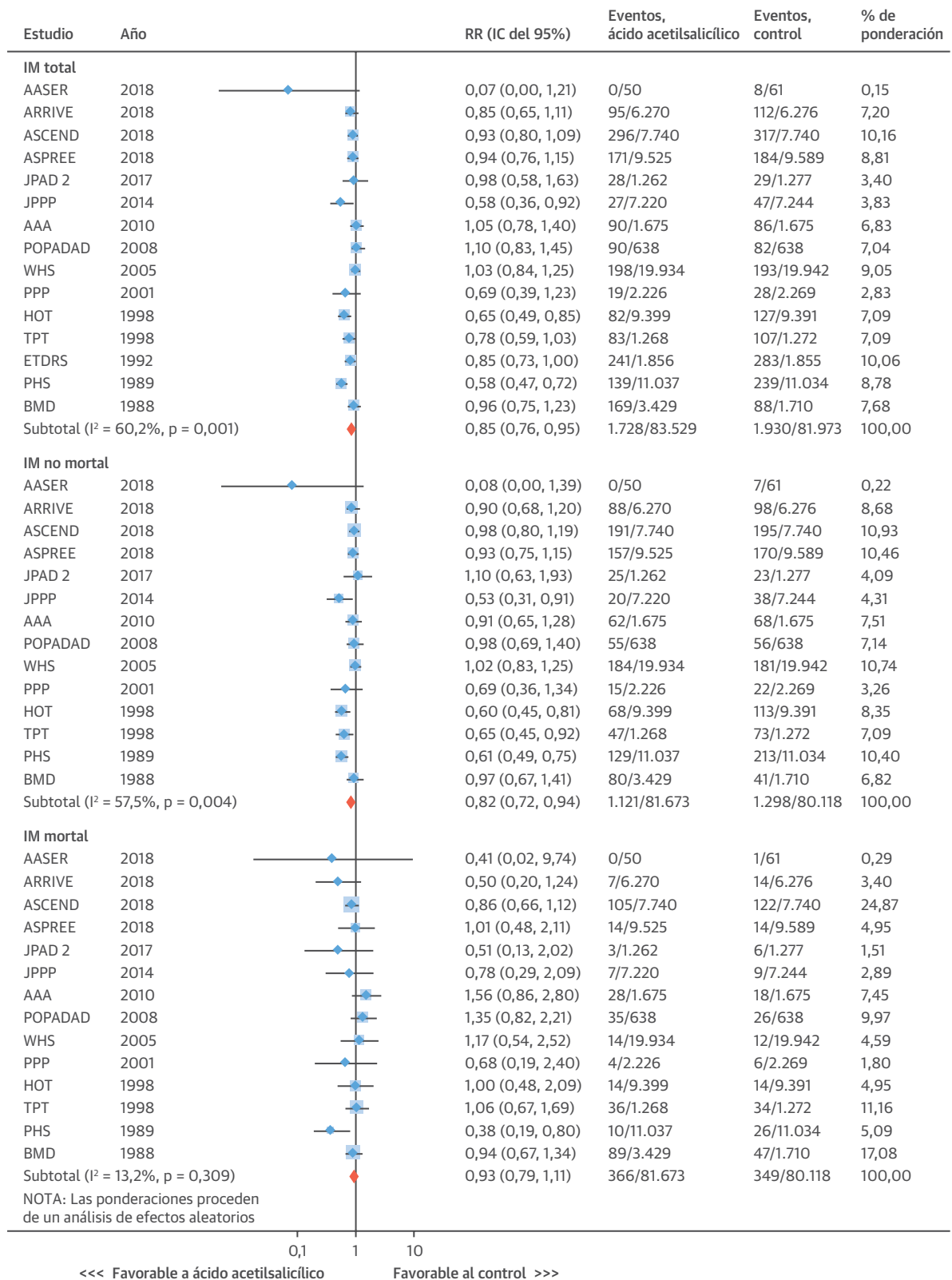
**FIGURA 1** Gráfico de bosque (forest) de resumen de la mortalidad por cualquier causa y la mortalidad de causa cardiovascular con ácido acetilsalicílico en comparación con el control

El tamaño relativo de los marcadores de datos indica la ponderación según el tamaño muestral para cada estudio. AAA = Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis; AASER = Acido Acetil Salicilico en la Enfermedad; ARRIVE = Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events; ASCEND = A Study of Cardiovascular Events in Diabetes; ASPREE = Aspirin in Reducing Events in the Elderly; BMD = British Male Doctors Trial; ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy; HOT = Hypertension Optimal Treatment; IC = intervalos de confianza; JPAD2 = Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes; JPPP = Japanese Primary Prevention Project; PHS = Physician's Health Study; POPADAD = Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes; PPP = Primary Prevention Project; RR = riesgo relativo; WHS = Woman Health study.

metanálisis previo, una observación similar se atribuyó a la reducción de las muertes de causa no vascular en vez de a las de causa vascular (24). Una reducción uniforme de la mortalidad por cualquier causa puede ser difícil de demostrar en los ensayos de prevención primaria debido a la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas y a la alta incidencia de muertes de causa no vascular (> 60% del total de muertes), en especial la muerte de causa no vascular y no debida al cáncer (20% a 25% del total de muertes) (35). Continúa siendo plausible que se

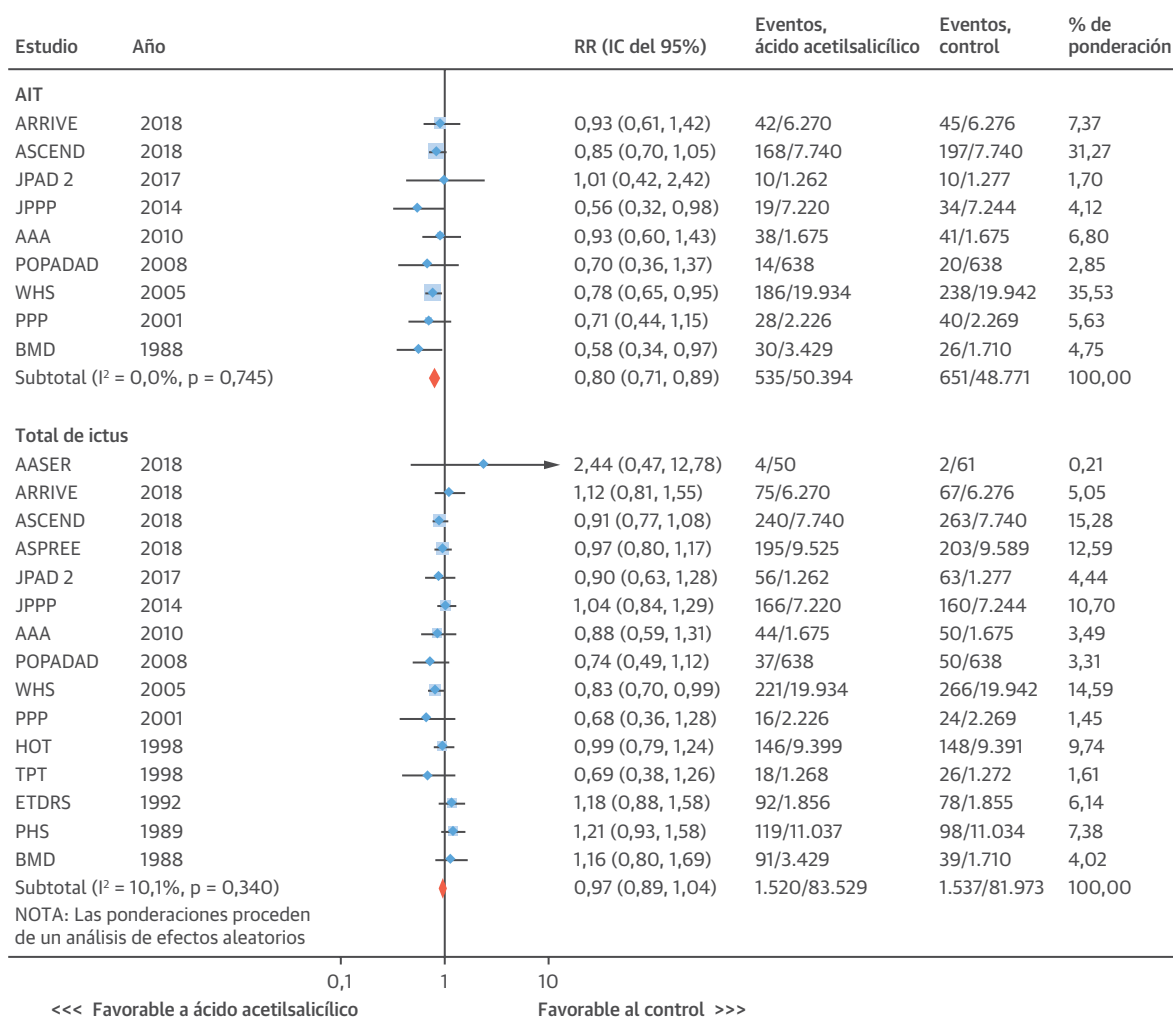
haya producido una atribución errónea de la causa de la muerte. Aunque en algunos ensayos la definición de la muerte de causa CV se limitó a la combinación del IM mortal y el ictus mortal (13, 14, 30), en otros se incluyeron otras causas (por ejemplo, muerte súbita cardíaca, insuficiencia cardíaca y embolia pulmonar) (6, 7, 11, 19, 21-23). Una mayor evaluación de la distribución temporal y la causa real de la muerte de los participantes incluidos en los ECA recientes podría proporcionar una mayor perspectiva el respecto.

**FIGURA 2** Gráfico de bosque (forest) de resumen de infartos de miocardio no mortales y mortales con ácido acetilsalicílico en comparación con el control



El tamaño relativo de los marcadores de datos indica la ponderación según el tamaño muestral para cada estudio. Abreviaturas como en la figura 1.



**FIGURA 3** Gráfico de bosque (forest) de resumen de los AIT y los ictus con ácido acetilsalicílico en comparación con el control

El tamaño relativo de los marcadores de datos indica la ponderación según el tamaño muestral para cada estudio. AIT = accidente isquémico transitorio; otras abreviaturas como en la figura 1.

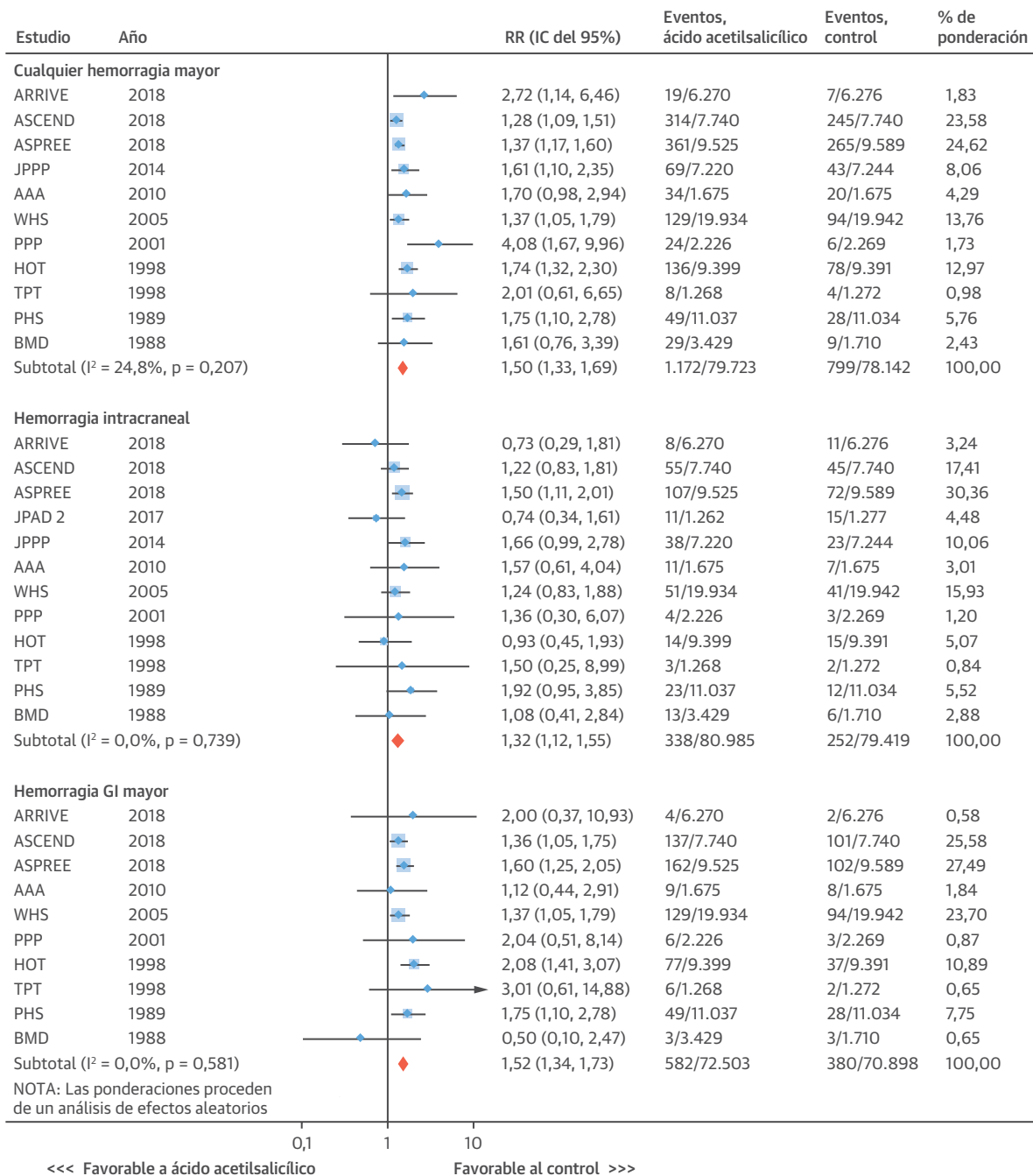
### ÁCIDO ACETILSALICÍLICO Y PREVENCIÓN PRIMARIA DE EVENTOS CV.

En el presente estudio observamos una reducción significativa del total de IM y de los IM no mortales con ácido acetilsalicílico. La ausencia de efecto sobre los IM mortales se ha establecido ya con anterioridad (6, 7, 11, 19-21, 23). De entre los parámetros de valoración cerebrovasculares, observamos un beneficio con el uso de ácido acetilsalicílico para la prevención primaria del AIT y el ictus isquémico; sin embargo, este beneficio se veía contrarrestado por un aumento de las tasas de ictus hemorrágico, con lo que la tasa global de ictus era similar en los 2 grupos. Esto concuerda con lo indicado por metanálisis anteriores (32-34). Tan solo el estudio WHS (*Women's Health Study*), un ensayo del ácido acetilsalicílico en dosis de 100 mg a días alternos, en mujeres profesionales de la salud de mediana edad, mostró una

reducción significativa del ictus isquémico con el ácido acetilsalicílico (11). Tiene interés señalar que un análisis de metarregresión de nuestro estudio pone de manifiesto una posible modificación de la incidencia de ictus en las mujeres. Debe señalarse que la mayor parte de esos ensayos se diseñaron con un cálculo de potencia estadística para variables de valoración combinadas, lo cual hace que sea difícil detectar diferencias significativas entre los grupos de tratamiento para los parámetros de valoración individuales menos frecuentes.

Pusimos de manifiesto también una reducción de los ictus totales y de los ictus no mortales en las poblaciones que recibieron ácido acetilsalicílico en dosis bajas de  $\leq 100$  mg/día, pero con un aumento del total de ictus motivado principalmente por la mayor incidencia de ictus hemorrágicos con ácido acetilsalicílico en dosis de

**FIGURA 4** Gráfico de bosque (forest) de resumen de cualquier hemorragia mayor, hemorragia intracraneal y hemorragia GI mayor con ácido acetilsalicílico en comparación con el control

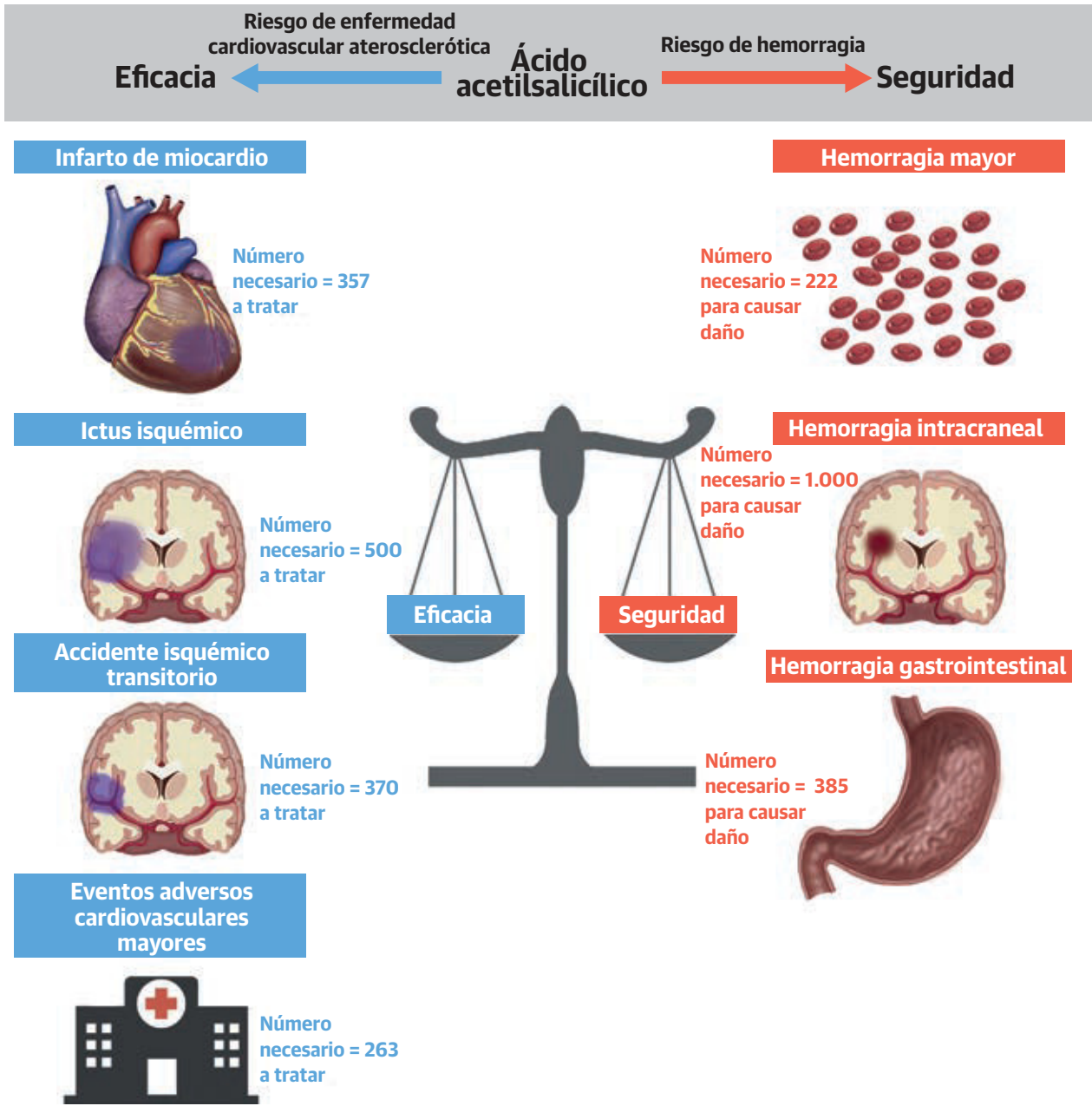


El tamaño relativo de los marcadores de datos indica la ponderación según el tamaño muestral para cada estudio. GI = gastrointestinal; otras abreviaturas como en la figura 1.

≥ 300 mg/día. Está claramente establecida la presencia de un aumento de la hemorragia con el ácido acetilsalicílico, que está en función de la dosis (36). Además, en estudios previos se ha observado una mortalidad superior con el ictus hemorrágico en comparación con el ictus isquémico (1). Nuestros resultados ilustran la existencia

de una asociación crítica entre la dosis de ácido acetilsalicílico y el riesgo total de ictus, que es favorable a las dosis más bajas para la prevención primaria del ictus. El presente análisis muestra que para prevenir 1 evento de IM, AIT o ictus isquémico, sería necesario tratar a 357, 370 y 500 personas, respectivamente.

**ILUSTRACIÓN CENTRAL** Ácido acetilsalicílico para la prevención primaria de eventos cardiovasculares



Abdelaziz, H.K. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(23):2915-29.

Beneficio y riesgo relativos del uso de ácido acetilsalicílico para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en función de los datos combinados de 15 ensayos controlados y aleatorizados.

En ECA recientes (19-21, 23), la reducción modesta de los eventos CV o la ausencia de beneficio con el empleo de ácido acetilsalicílico sugieren un papel de otras estrategias de prevención primaria que se están utilizando en la población de pacientes, y esto se ve respaldado por una tendencia a un riesgo estimado de ECVA a 10 años infe-

rior en estos ECA (media del 8,3%) en comparación con lo observado en estudios más antiguos (media del 14,4%). Por ejemplo, en el estudio ASCEND, la media de presión arterial sistólica en el grupo de ácido acetilsalicílico fue de 136 mm Hg, y > 75% de la población recibía tratamiento con estatinas, con tan solo un 8% de indivi-

duos con tabaquismo activo (21). En el ensayo ARRIVE, casi un 50% de los pacientes estaban siendo tratados con estatinas, > 65% recibían medicaciones antihipertensivas y menos de una tercera parte eran fumadores (20). Nuestra metarregresión mostró un efecto favorable del tratamiento por lo que respecta al IM no mortal en los ensayos más antiguos en comparación con los más recientes, y ello respalda esta teoría y sigue la tendencia general de reducción/estabilización de la carga de la ECV en todo el mundo (37).

Las estrategias de prevención primaria en los adultos sanos tienen múltiples facetas. En estos sujetos es más probable que haya una concienciación respecto a la propia salud, que tengan prácticas de estilo de vida saludable como el ejercicio regular y que consuman una alimentación saludable, así como otros compuestos de venta sin receta que puedan tener efectos antiagregantes plaquetarios; y también tienden a tener unas tasas superiores de uso de estatinas, que se ha demostrado que tienen un efecto sobre la cascada de la coagulación e inhiben la producción de trombina. La demostración de un beneficio adicional con el empleo de ácido acetilsalicílico añadido a unas medidas de prevención primaria de base agresivas resulta difícil y ello puede explicar la ausencia de un beneficio neto en esta población. Además, la falta de datos relativos al porcentaje de uso de estatinas en muchos de los ensayos incluyó un análisis exhaustivo de su papel en la modificación de los resultados con el empleo de ácido acetilsalicílico. El estudio ACCEPT-D (*Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes*), que se está realizando actualmente, aportará una perspectiva importante respecto al papel del ácido acetilsalicílico añadido a un tratamiento de base con estatinas, para la prevención primaria de la ECV en una población diabética (38).

Las diferencias entre los sexos en cuanto a la eficacia del ácido acetilsalicílico para la prevención primaria continúan siendo objeto de controversia (1, 32, 34, 39). Aunque nuestro análisis pone de manifiesto una posible diferencia entre los sexos por lo que respecta al beneficio aportado por el ácido acetilsalicílico, la heterogeneidad existente en las características de la población, y en particular en el riesgo inicial de ECVA, puede haber contribuido a producir estos resultados. En otro análisis de subgrupos, no observamos un beneficio del ácido acetilsalicílico en la prevención primaria del IM en poblaciones diabéticas. La plausibilidad biológica de esta observación podría basarse en una posible resistencia al ácido acetilsalicílico y un aumento del recambio plaquetario en los pacientes con diabetes (40-43). Aunque esto ha sido puesto en duda recientemente por el ensayo ASCEND, es importante señalar que el riesgo de IM no mortal fue similar en los grupos de ácido acetilsalicílico y de control en los pacientes diabéticos de alto riesgo en este ensayo.

**SEGURIDAD DEL USO DE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO EN PREVENCIÓN PRIMARIA.** Nuestro análisis pone de manifiesto un aumento del riesgo de hemorragia mayor (NNH = 222) con el uso de ácido acetilsalicílico para la prevención primaria, resultado este que persiste a pesar de que se limite el análisis a los ensayos con dosis bajas de ácido acetilsalicílico. Sin embargo, la hemorragia mortal fue similar en ambos grupos. El ácido acetilsalicílico (sobre todo en dosis más altas) se asoció a un aumento relativo del 32% del riesgo de hemorragia intracraneal (incluido el ictus hemorrágico) así como a un aumento de > 50% en el riesgo de hemorragia GI mayor. Estos resultados son similares a los obtenidos en estudios previos (1, 33, 36, 44).

Aunque se ha observado que ciertas características iniciales como la mayor edad, el sexo masculino, los antecedentes de úlceras GI, la PA media elevada y el uso de AINE, aumentan el riesgo de hemorragia asociada al uso de ácido acetilsalicílico (36, 45), nuestro análisis de metarregresión no evidenció modificación alguna del efecto de hemorragia mayor en función de las características iniciales. Sería útil disponer de un metanálisis a nivel de pacientes para investigar con mayor detalle estos efectos.

**INCIDENCIA DEL CÁNCER Y MORTALIDAD RELACIONADA CON EL CÁNCER.** Nuestro análisis no muestra ninguna reducción del riesgo de cáncer ni de la mortalidad relacionada con el cáncer con el uso de ácido acetilsalicílico en prevención primaria, ni siquiera en un análisis secundario limitado a los ensayos con un seguimiento a largo plazo ( $\geq 5$  años). La discrepancia entre nuestros resultados y los de metanálisis previos que mostraron una posible reducción del riesgo de cáncer y de mortalidad por cáncer con el uso de ácido acetilsalicílico (24, 35, 46) puede atribuirse a la falta de uniformidad de los resultados de ECA recientes que indican un riesgo similar de los resultados relacionados con el cáncer en el grupo de ácido acetilsalicílico y el grupo control, así como la necesidad de un seguimiento aún más prolongado para apreciar cualquier posible efecto sobre el cáncer (20-22).

**HERRAMIENTA DE PREDICCIÓN DE LA RELACIÓN BENEFICIO: RIESGO DEL USO DE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO EN PREVENCIÓN PRIMARIA.** Continúa existiendo el dilema clínico de identificar la población en la que se obtendría un beneficio con el ácido acetilsalicílico en prevención primaria. En 2016, el grupo de trabajo *Preventive Service Task Force* de Estados Unidos utilizó un modelo de análisis de decisión para estimar la magnitud del beneficio neto del ácido acetilsalicílico en función de la edad, el sexo y el riesgo de ECV a 10 años, utilizando la calculadora de riesgo de *American Heart Association/American College of Cardiology* (47). El *Preventive Service Task Force* de Estados Unidos señaló que cabía prever un beneficio neto en la esperanza de vida para la mayor parte de hombres y

mujeres que iniciaban el uso de ácido acetilsalicílico a la edad de 40 a 59 años y a la edad de 60 a 69 años si tenían un riesgo alto de ECV. Sin embargo, en la actualidad es motivo de preocupación la sobreestimación del riesgo de ECV con el empleo de esta calculadora en situaciones de práctica clínica real (48). Además, el presente análisis pone de manifiesto una posible reducción del beneficio neto del ácido acetilsalicílico en la época actual. Por otra parte, carecemos de una herramienta de predicción válida para estimar el riesgo hemorrágico existente con el ácido acetilsalicílico en prevención primaria, y solo se dispone de un único instrumento de predicción del riesgo de complicaciones GI con el ácido acetilsalicílico (49). Nuestro estudio pone de manifiesto la necesidad de un modelo de análisis de decisión actualizado que incorpore la evidencia reciente y utilice una herramienta de amplio alcance para la predicción del riesgo de hemorragia GI. Ello permitiría mejorar la precisión del modelo para definir un umbral apropiado del riesgo isquémico frente al hemorrágico, en el que poder basarse para calibrar una herramienta de predicción de la relación beneficio:riesgo adecuadamente validada para determinar en qué individuos el beneficio del uso de ácido acetilsalicílico para la prevención primaria supera a los riesgos que ello comporta.

**PUNTOS FUERTES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO.** El presente estudio tiene como objetivo proporcionar datos completos y actualizados sobre la eficacia y la seguridad del ácido acetilsalicílico en la prevención primaria de la ECV. Tras la presentación de nuestro artículo se han publicado 2 nuevos metanálisis (50, 51). Sin embargo, nuestro estudio proporciona una mayor perspectiva a través de más análisis detallados de subgrupos, de sensibilidad y de metarregresión. Concretamente, el presente estudio resalta lo siguiente: 1) un posible beneficio del ácido acetilsalicílico en cuanto a la mortalidad por cualquier causa en un seguimiento a largo plazo de > 5 años; 2) una tendencia a una mortalidad de causa CV inferior en la población con un riesgo alto de ECVA; 3) un efecto favorable del tratamiento con ácido acetilsalicílico respecto al IM no mortal en los estudios más antiguos en comparación con los más recientes; y 4) una diferencia en el resultado de ictus con el empleo de dosis bajas ( $\leq 100$  mg/día) en comparación con las dosis altas ( $\geq 300$  mg/día) de ácido acetilsalicílico. En el análisis incluimos tan solo ECA con objeto de evitar el sesgo asociado a los estudios de observación. Sin embargo, nuestro estudio tiene ciertas limitaciones. Las principales son la heterogeneidad existente en la definición de las variables de valoración combinadas en los diversos ensayos, así como la calidad heterogénea de los estudios incluidos. Con objeto de superar estas limitaciones, analizamos cada uno de los parámetros de valoración individuales por separado, y examinamos los MACE tan solo en los estudios en los que se utilizaba una definición homogénea. Tam-

bién realizamos múltiples análisis secundarios para mejorar la calidad de nuestro análisis. Otra limitación que es preciso reconocer es la de que el uso de estimaciones de resumen de reducción del riesgo absoluto y del NNT/NNH no es óptimo cuando se agrupan los datos para realizar un metanálisis. En consecuencia, realizamos nuestro análisis utilizando principalmente estimaciones de resumen del RR. Por último, la falta de datos a nivel de paciente impidió llevar a cabo un análisis más robusto.

## CONCLUSIONES

El uso de ácido acetilsalicílico para la prevención primaria redujo los eventos isquémicos no mortales y aumentó los eventos hemorrágicos no mortales (**ilustración central**). Los beneficios fueron más pronunciados cuando el riesgo estimado de ECVA era  $\geq 7,5\%$  a lo largo de 10 años. Estos resultados sugieren que la decisión de utilizar ácido acetilsalicílico para la prevención primaria debe personalizarse para cada paciente individual en función del riesgo estimado de ECVA y del riesgo de hemorragia percibido, así como de las preferencias del paciente respecto al tipo de eventos a prevenir en comparación con las posibles hemorragias causadas. Cuando se emplea ácido acetilsalicílico para la prevención primaria, debe recomendarse una dosis baja ( $\leq 100$  mg/día).

**DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA:** Dr. Jawahar L. Mehta, University of Arkansas for Medical Sciences, 4301 West Markham Street, Little Rock, Arkansas 72205. Correo electrónico: MehtaJL@uams.edu. Twitter: @MarwanSaadMD, @DLBHATTMD, @JDawnAbbott1, @herbaronowMD, @chandu991.

## PERSPECTIVAS

### COMPETENCIAS EN CONOCIMIENTO MÉDICO:

El ácido acetilsalicílico reduce el riesgo de un primer IM o ictus no mortal, pero aumenta el riesgo de hemorragia. La decisión de utilizar ácido acetilsalicílico para la prevención primaria deberá basarse en el riesgo de eventos CV y de hemorragia del paciente y la dosis no deberá superar los 100 mg al día.

### PERSPECTIVA TRASLACIONAL:

Serán necesarios estudios con un seguimiento a más largo plazo para caracterizar mejor a los individuos en los que el beneficio aportado por el ácido acetilsalicílico en prevención primaria supera al riesgo de hemorragia, así como para evaluar los posibles efectos en la incidencia de cáncer y en la mortalidad por cualquier causa.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-60.
2. Smith SC, Benjamin EJ, Bonow RO, et al. AHA/ACC Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients with Coronary and other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2432-46.
3. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45:2160-236.
4. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2016;37:2315-81.
5. Van't Hof JR, Duval S, Walts A, Kopecky SL, Luepker RV, Hirsch AT. Contemporary primary prevention aspirin use by cardiovascular disease risk: impact of US Preventive Services Task Force recommendations, 2007-2015: a serial, cross-sectional study. *J Am Heart Assoc* 2017;6: e006328.
6. Peto R, Gray R, Collins R, et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988;296:313-6.
7. Steering Committee of 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.
8. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *HOT Study Group. Lancet* 1998;351:1755-62.
9. 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.
10. de Gaetano G, for the 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.
11. Ridker PM, Cook NR, Lee I-M, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;352:1293-304.
12. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300:2134-41.
13. Belch J, MacCuish A, Campbell I, et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008;337:a1840.
14. Fowkes FGR, Price JF, Stewart MCW, et al. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:841-8.
15. Ikeda Y, Shimada K, Teramoto T, 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;312:2510-20.
16. Bibbins-Domingo K, for the U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2016;164:836-45.
17. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42:517-84.
18. Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: a position statement of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Heart Association, and an expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation. *Diabetes Care* 2010;33:1395-402.
19. Saito Y, Okada S, Ogawa H, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: 10-year follow-up of a randomized controlled trial. *Circulation* 2017;135:659-70.
20. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392:1036-46.
21. Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, et al., for the ASCEND Study Collaborative Group. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2018;379: 1529-39.
22. McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL, et al. Effect of aspirin on all-cause mortality in the healthy elderly. *N Engl J Med* 2018;379:1519-28.
23. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, et al. Effect of aspirin on cardiovascular events and bleeding in the healthy elderly. *N Engl J Med* 2018;379: 1509-18.
24. Rothwell PM, Price JF, Fowkes FGR, et al. Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality, and non-vascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials. *Lancet* 2012;379: 1602-12.
25. Rothwell PM, Fowkes FGR, Belch JFF, Ogawa H, Warlow CP, Meade TW. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2011;377:31-41.
26. Higgins JPT, Altman DG, Gotzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343: d5928.
27. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7:177-88.
28. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327:557-60.
29. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997;315:629-34.
30. ETDRS Investigators. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14. *JAMA* 1992;268:1292-300.
31. Goicoechea M, de Vinuesa SG, Quiroga B, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular disease and renal disease progression in chronic kidney disease patients: a multicenter randomized clinical trial (AASER Study). *Cardiovasc Drugs Ther* 2018;32:255-63.
32. Xie M, Shan Z, Zhang Y, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events: meta-analysis of randomized controlled trials and subgroup analysis by sex and diabetes status. *PLoS One* 2014;9:e90286.
33. Raju N, Sobieraj-Teague M, Hirsh J, O'Donnell M, Eikelboom J. Effect of aspirin on mortality in the primary prevention of cardiovascular disease. *Am J Med* 2011;124:621-9.
34. Guirguis-Blake JM, Evans CV, Senger CA, O'Connor EA, Whitlock EP. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2016;164:804-13.
35. Seshasai SRK, Wijesuriya S, Sivakumar R, et al. Effect of aspirin on vascular and nonvascular outcomes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012;172: 209-16.
36. Whitlock EP, Burda BU, Williams SB, Guirguis-Blake JM, Evans CV. Bleeding risks with aspirin use for primary prevention in adults: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2016;164:826-35.
37. Roth GA, Johnson C, Abajobir A, et al. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1-25.
38. De Berardis G, Sacco M, Evangelista V, et al. Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes (ACCEPT-D): design of a randomized study of the efficacy of low-dose aspirin in the prevention of cardiovascular events in subjects with diabetes mellitus treated with statins. *Trials* 2007;8:21.
39. Berger JS, Lala A, Krantz MJ, Baker GS, Hiatt WR. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients without clinical cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 2011;162:115-24.e2.
40. Coccheri S. Antiplatelet therapy: controversial aspects. *Thromb Res* 2012;129:225-9.

41. Pulcinelli FM, Biasucci LM, Riondino S, et al. COX-1 sensitivity and thromboxane A2 production in type 1 and type 2 diabetic patients under chronic aspirin treatment. *Eur Heart J* 2009;30: 1279-86.
42. Mylotte D, Kavanagh GF, Peace AJ, et al. Platelet reactivity in type 2 diabetes mellitus: A comparative analysis with survivors of myocardial infarction and the role of glycaemic control. *Platelets* 2012;23:439-46.
43. Mortensen SB, Larsen SB, Grove EL, Kristensen SD, Hvas A-M. Reduced platelet response to aspirin in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus. *Thromb Res* 2010;126:e318-22.
44. De Berardis G, Lucisano G, D'Ettorre A, et al. Association of aspirin use with major bleeding in patients with and without diabetes. *JAMA* 2012; 307:2286-94.
45. Hernández-Díaz S, García Rodríguez LA. Cardioprotective aspirin users and their excess risk of upper gastrointestinal complications. *BMC Med* 2006;4:22.
46. Chubak J, Whitlock EP, Williams SB, et al. Aspirin for the prevention of cancer incidence and mortality: systematic evidence reviews for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2016;164:814-25.
47. Dehmer SP, Maciosek MV, Flottesmesch TJ, LaFrance AB, Whitlock EP. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer: a decision analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2016; 164:777-86.
48. Rana JS, Tabada GH, Solomon MD, et al. Accuracy of the atherosclerotic cardiovascular risk equation in a large contemporary, multiethnic population. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2118-30.
49. Lanas A, Polo-Tomás M, Casado-Arroyo R. The aspirin cardiovascular/gastrointestinal risk calculator—a tool to aid clinicians in practice. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:738-48.
50. Zheng SL, Roddick AJ. Association of Aspirin Use for Primary Prevention With Cardiovascular Events and Bleeding Events. *JAMA* 2019;321: 277.
51. Mahmoud AN, Gad MM, Elgendy AY, Elgendy IY, Bavry AA. Efficacy and safety of aspirin for primary prevention of cardiovascular events: a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2019;40: 607-17.

---

**PALABRAS CLAVE** ácido acetilsalicílico, eventos cardiovasculares, prevención primaria

---

**APÉNDICE** Consúltese en el apartado de Métodos ampliado y en las figuras y tablas del suplemento en la versión *online* de este artículo.

---



Responda al cuestionario de EMC/MOC/ECME para este artículo en <http://www.acc.org/jacc-journals-cme>.