

## COMENTARIO EDITORIAL

## ¿Se debería seguir utilizando aspirina en prevención primaria?

Alfaro Marchena Noriega, MD

El papel de la aspirina en prevención primaria ha generado debate durante muchos años. En 2009, el meta-análisis Antithrombotic Trialists' Collaboration (1), el cual analizó a 95,000 pacientes de bajo riesgo incluidos en estudios de prevención primaria con aspirina, mostró una reducción del 12% en eventos cardiovasculares (CV), pero asociado a un aumento significativo de sangrado mayor. Hallazgos similares han sido reportados en otras publicaciones (2,3). Esta reducción de riesgo CV se ha visto en forma similar en hombres y mujeres, en particular por reducción de infarto cerebral isquémico en mujeres y de infarto del miocardio no fatal en hombres (3). Desde entonces, ha existido controversia sobre el papel de la aspirina en prevención primaria, la cual ha tomado fuerza, después de la publicación el año pasado de 3 estudios en donde no se demostró beneficio neto, pero sí se encontró mayor riesgo de sangrado mayor, en particular a nivel gastrointestinal, en diferentes poblaciones estudiadas (4,5,6), (ARRIVE en riesgo CV moderado; ASPREE en  $\geq 70$  años; ASCEND en pacientes con diabetes). En este último estudio (6), el beneficio de reducción de eventos CV mayores fue anulado por el incremento de sangrado mayor. Por otra parte, no se demostró beneficio en reducción de riesgo de cáncer colorectal. Además de estos estudios recientes, la evidencia acumulada de una revisión de estudios observacionales da soporte a la recomendación de no utilizar aspirina en forma profiláctica en pacientes con alto riesgo de sangrado (7).

Al incorporar la población de estos 3 estudios y analizarla en conjunto con otros 12 estudios controlados y aleatorizados, en el meta-análisis publicado en este número por Abdelaziz y col. (8), en donde se incluyen a > 165,000 pacientes, no se encontró diferencias significativas al usar aspirina en prevención primaria para reducción de eventos cardiovasculares como: mortalidad, enfermedad cerebrovascular total, infarto del miocardio fatal, sangrado fatal. Aunque en estudios previos (9,10)

se encontró que el uso de aspirina se asoció a una reducción significativa en la incidencia de cáncer y mortalidad, en este meta-análisis no se encontró tal asociación. Por otra parte, su uso se asoció a incremento de sangrado mayor, en particular a nivel gastrointestinal, independientemente de la dosis utilizada. Solo se asoció a reducción de eventos isquémicos no fatales (infarto cerebral e infarto del miocardio no fatales) y se observó aumento de hemorragia intracraneal, lo cual podría anular el beneficio logrado.

Aunque al analizar los datos de 6 de estos estudios se encontró una reducción significativa en el punto final compuesto por: infarto del miocardio no fatal, infarto cerebral no fatal, isquemia cerebral transitoria y muerte cardiovascular (RR:0.9), llama la atención que el riesgo de sangrado mayor, es una complicación, que se presenta en 1 de cada 222 pacientes tratados, en tanto el NNT para prevenir 1 infarto del miocardio, 1 evento de isquemia cerebral transitoria o 1 evento de infarto cerebral isquémico es superior (357, 370, 500 respectivamente). Aunque este es un análisis que puede ser sub-óptimo en un meta-análisis, nos permite poner en perspectiva el riesgo del uso de AAS en prevención primaria, en particular si solo lograremos reducir eventos isquémicos no fatales.

En un análisis de metarregresión, se encontró reducción de infarto cerebral isquémico en mujeres, aunque la significación fue marginal ( $p = 0.046$ ), lo cual solo fue observado a dosis bajas de aspirina ( $\leq 100$  mg/d), en tanto que, bajo este mismo análisis, se encontró reducción de infarto no fatal en hombres, en particular al comparar los viejos estudios con los más nuevos ( $p = 0.05$ ). Esto último podría atribuirse a que, en las últimas décadas, se han incrementado otras medidas de prevención primaria (mejor control de la presión arterial, mayor uso de estatinas, mejor control de diabetes, reducción del tabaquismo, ejercicio físico regular y dietas saludables), que pudiesen reducir el papel de la aspirina en este contexto. Sin embargo, debemos resaltar que la mayoría de estos estudios

fueron diseñados solo para evaluar puntos finales combinados, lo que hace difícil el análisis de sub-grupos.

En este meta-análisis se encontró en un análisis pre-especificado, que el uso de bajas dosis de aspirina ( $\leq 100$  mg/d), se asoció a una reducción significativa de infarto cerebral isquémico total (RR:0.92) y no fatal (RR:0.88). Sin embargo, el riesgo de sangrado mayor fue más alto en los pacientes que usaron aspirina, independientemente de la dosis y el beneficio, y se anula a dosis más altas ( $\geq 300$  mg/d) por el incremento de hemorragia cerebral (RR:1.57).

Aunque la mortalidad por todas las causas es similar, se observó que, si el riesgo CV a 10 años es alto, hay una tendencia a reducción de muerte de todas las causas ( $p = 0.06$ ), en pacientes seguidos por  $> 5$  años. Esto plantea la interrogante sobre la duración óptima del uso de aspirina para lograr ver un efecto significativo, por lo que sería interesante ver que pasa en estudios de seguimiento a largo plazo. Aunque, por otra parte, esto será una tarea difícil, a medida que se incrementen las otras medi-

das de prevención primaria (señaladas previamente), que han mostrado consistentemente beneficios en reducción del riesgo CV a 10 años.

Queda muy claro que, la aspirina no debe usarse en forma rutinaria para prevención primaria de enfermedad CV. En base a la evidencia actual y a la espera de nuevos estudios, que se enfoquen en grupos de riesgo particular (11), el uso de aspirina en prevención primaria de eventos cardiovasculares, solo deberá reservarse en el caso de pacientes  $< 70$  años que tengan alto riesgo CV a 10 años (en particular si el riesgo es  $> 10\%$ ), después de haber enfatizado en las múltiples medidas de prevención señaladas previamente y si el riesgo de sangrado mayor es bajo. Es muy importante informar y discutir los modestos beneficios frente al riesgo de sangrado mayor con el paciente y tomar una decisión en conjunto.

---

**DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA:** Correo electrónico: imecsa2010@gmail.com

---

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Antithrombotic Trialists' Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-1860.
2. Saito Y, Okada S, Ogawa H, Soejima H, Sakuma M, Nakayama M, Doi N, Jinnouchi H, Waki M, Masuda I, Morimoto T; JPAD Trial Investigators. 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; 135:659-670.
3. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown DL. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:306-313.
4. 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.
5. 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.
6. Bowman L, Maffham M, Wallendszus K, et al. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2018;379: 1529-39.
7. García Rodríguez LA, Martín-Pérez M, Hennekens CH, et al. Bleeding risk with long-term low-dose aspirin: a systematic review of observational studies. *PLoS ONE*. 2016;11:e0160046.
8. Abdelaziz HK, Saad M, Pothineni NVK, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2915-29.
9. 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.
10. 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.
11. 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.