

Actualización de la evidencia de antiagregación en prevención primaria

Antiagregación en prevención primaria en POBLACIÓN GENERAL

El ácido acetil salicílico (AAS) se utiliza, a dosis bajas, para prevenir eventos cardiovasculares recurrentes en pacientes con enfermedad cardiovascular (ECV) establecida. Pero existen muchas discrepancias sobre su uso en pacientes sin ECV. En 2014, en [el Ojo de Markov Nº 28](#), recogíamos la evidencia de los beneficios de la antiagregación en prevención primaria y las recomendaciones de la FDA y de Sociedades Científicas. En este nuevo Ojo de Markov se revisa la evidencia publicada posteriormente.

El metaanálisis Antithrombotic Trialists (ATT), que incluyó 6 ensayos (BDT, PHS, HOT, TPT, PPP, WHS), mostró que el AAS redujo en un **12%** la variable combinada de muerte vascular, infarto agudo de miocardio (IAM) o ictus. La reducción absoluta del riesgo fue menor en prevención primaria que en secundaria (0,07% vs 1,49%) con NNT para prevenir 1 evento adverso grave (EAG) de 1429 y 67 respectivamente. El beneficio de la antiagregación en prevención primaria se debió fundamentalmente a la reducción de IAM (23%), sin observarse diferencias relevantes en las variables ictus, mortalidad vascular y mortalidad por cualquier causa. Se encontraron diferencias en la magnitud del efecto en función del sexo, con reducciones de eventos CV en hombres (no en mujeres) y reducciones de ictus en mujeres (no en hombres); sin embargo, estos datos deben ser interpretados con cautela.

Con posterioridad al metaanálisis ATT, se han publicado 4 ensayos clínicos de prevención primaria de eventos CV (POPADAD, JPAD, AAA, JPPP). En estos estudios se incluyeron individuos de mayor riesgo (con factores de riesgo CV preexistentes, enfermedad arterial periférica o ambos) que en ensayos anteriores. Sin embargo, ninguno de los ensayos proporcionó datos concluyentes para apoyar la antiagregación de forma generalizada en prevención primaria.

Se han publicado 7 metaanálisis que incluyen algunos de los 4 nuevos ensayos. En ellos se detectó una reducción relativa de 10%-13% en EAG cardiovasculares (definidos por IAM, ictus o muertes por causas CV), debido fundamentalmente a reducciones de IAM no fatales (19%-22%) y a ictus isquémicos (13-14%). La reducción de mortalidad por cualquier causa fue significativa, aunque modesta (5%-6%) en algunos de ellos.

En cuanto a la seguridad de la antiagregación, el metaanálisis ATT mostró un incremento (no significativo) del riesgo de ictus hemorrágico en el grupo de AAS, tanto en los pacientes de prevención primaria como los de secundaria. También se incrementó el riesgo de hemorragias gastrointestinales (G-I) mayores y de hemorragias extracraneales en un **54%** en los ensayos de prevención primaria. En los metaanálisis que incorporan algunos de los 4 ensayos más actuales (POPADAD, JPAD, AAA y JPPP), se comprobó que el AAS incrementaba el riesgo para los ictus hemorrágicos (33%-43%), para las hemorragias mayores (55%-69%) y para las hemorragias G-I (29%-64%). El Colegio Americano de Cardiólogos en 2012 -[Vandvik](#)- estimó que el riesgo de hemorragia extracraneal mayor era 5 veces superior en pacientes con alto riesgo CV cuando se comparaban con aquellos de bajo riesgo y 3 veces más en los de riesgo CV moderado. Estas magnitudes fueron similares tanto en el grupo tratado (antiagregante) como en el no tratado.

La evaluación del beneficio neto del uso del AAS en prevención primaria para eventos CV resulta difícil y controvertida. Una revisión sistemática (RS) de 27 ECA -[Sutcliffe 2013](#)- concluyó que hay un equilibrio muy estrecho entre los beneficios y los riesgos del uso habitual de AAS en prevención primaria de eventos CV. En personas con **moderado y alto riesgo de eventos CV**, la reducción de los infartos se equilibra con el aumento de las hemorragias mayores. Asumiendo que la mortalidad total es el resultado beneficioso neto ideal, el uso de AAS podría evitar 33-46 muertes por cada 100.000 pacientes/año de seguimiento.

La evidencia actual de la antiagregación en prevención primaria en población general, muestra que el riesgo de hemorragias mayores puede ser superior a la reducción de eventos isquémicos graves. Por tanto, solo se espera obtener beneficios en los pacientes con moderado y alto riesgo de eventos CV.

Antiagregación en prevención primaria en POBLACIÓN DIABÉTICA

En 2008, en el [Ojo de Markov Nº 21](#) se valoró la evidencia sobre Antiagregación y Diabetes y sobre la evolución de las recomendaciones de la ADA. En el presente Ojo de Markov se actualiza la evidencia publicada hasta la actualidad, que procede de los ECA incluidos en el metaanálisis ATT (que no incluyen de forma específica población diabética) y de otros ECA que se centran en población diabética: ensayo **ETDRS** y los nuevos estudios **POPADAD** y **JPAD**.

El **ETDRS** (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study), incluye pacientes con DM tipo I y II tratados con AAS (650 mg/d) o placebo. Se observaron reducciones no significativas en muerte por cualquier causa (9%) e IAM (17%). Estos resultados son similares a los de estudios en población general (no con DM). La mitad de los pacientes incluidos en el ETDRS tenían historia de ECV. Algunas particularidades de este estudio limitan la interpretación de los datos: no se analizaron por separado los pacientes de prevención primaria y secundaria y las dosis de AAS fueron muy elevadas.

En los componentes de la variable principal hubo una disminución de la mortalidad CV, de la mortalidad total, y de la hospitalización por insuficiencia cardiaca, en el grupo con objetivo más bajo. En el infarto de miocardio y en el accidente vascular cerebral no fatal no hubo diferencias significativas.

En los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) previa no hubo diferencias en las variables que valoraban el efecto en la función renal. En los pacientes sin ERC previa, la variable “disminución de filtrado glomerular en más del 30% hasta niveles de menos de 60ml/min/1,73m²” ocurrió en el 3,8% de los pacientes tratados con terapia intensiva vs el 1,1% en el grupo de terapia normal.

En el ensayo **POPADAD** (pacientes con DM tipo I y II sin ECV sintomática) se comparó AAS 100 mg/d y/o terapia antioxidante vs placebo. No se encontraron diferencias en la variable combinada ni en las variables de muerte por causa CV o ictus, IAM no fatal, ictus, en comparación con placebo.

En el **JPAD** (pacientes con DM tipo II, sin historia de enfermedad aterosclerótica), el grupo tratado recibió dosis bajas de AAS (81-100 mg/d). No se observaron reducciones del riesgo CV (enfermedad cardiaca isquémica fatal o no fatal, ictus fatal o no fatal y enfermedad arterial periférica) en el grupo tratado.

Desde la publicación del ATT, otros metaanálisis han valorado la prevención primaria de eventos CV: **De Berardis** (2009, n=10.117); **Calvin** (2009); **Zhang** (2010, n=11.618); **Pignone** (2010); **Stavrakis** (2011); **Butalia** (2011, n=11.618); **Kunutsor** (2017, n=16.690).

En los resultados comunicados de los metaanálisis en pacientes diabéticos, el riesgo de los sangrados **aumenta dos veces** aunque no se alcanza la significación estadística (exceptuando en hemorragias mayores en el metaanálisis de Stavrakis). Esto probablemente esté relacionado con el bajo número de eventos debido a la exclusión de pacientes con riesgo de hemorragia y a la escasa representación de personas mayores, aspectos que limitan la validez externa.

El metaanálisis más reciente -**Kunutsor** 2016-, que incluyó un volumen importante de pacientes con DM, concluyó que el AAS se asocia con una reducción significativa del **10%** en MACE (eventos CV mayores) y reducciones numéricas, aunque no significativas en IAM y en ictus (**16% y 14%**, respectivamente). También hay una reducción modesta (**6%**) y no significativa en muerte por cualquier causa y muerte CV. Sin embargo, también se duplicó el riesgo de incremento de hemorragia y síntomas gastro-intestinales.

En DM, la evidencia de eficacia y seguridad del AAS es limitada o no concluyente, con la excepción de un metaanálisis (Kunutsor) que sugiere una reducción del 10% de eventos vasculares graves. De hecho, casi todos los metaanálisis disponibles indican que los ensayos existentes de AAS en DM son todavía poco representativos, por tener pequeño número de pacientes y tasas de eventos bajas. En este contexto, **se espera que el AAS ejerza una modesta reducción en el riesgo de ECV, pero la limitación de datos específicos para los pacientes con DM no permite estimar la magnitud.**

Las **recomendaciones de las guías actuales y de los documentos de consenso de las Sociedades Científicas de la antiagregación para la prevención de eventos CV en pacientes con DM**, se reflejan en la siguiente tabla:

GPC/Sociedad	Recomendaciones	Clase	Nivel de evidencia
ADA/AHA/ACCF 2010	Recomendado en adultos con DM y sin antecedentes de historia de enfermedad vascular, pero con aumento de RCV (RCV a 10 años de eventos de ECV > 10%) y sin riesgo de hemorragia (antecedentes de sangrado G-I previo, dolor de úlcera péptica o uso concurrente de medicamentos como AINE o warfarina). Los adultos con mayor RCV incluyen a los hombres > 50 años y a las mujeres > 60 años con 1 o más de FRCV adicionales: tabaquismo, hipertensión, dislipidemia, antecedentes de ECV prematura y albuminuria.	Ila (ACCF/AHA)	B (ACCF/AHA) Grado C (ADA)
	No recomendado en adultos con DM con bajo RCV (hombres < 50 años y mujeres < 60 años de edad sin FRCV adicionales mayores; RCV a 10 años < 5%), así como potenciales adversos de sangrado que superen a los potenciales beneficios.	III (ACCF/AHA)	C (ACCF/AHA) Grado E (ADA)
	Puede ser considerado en aquellos pacientes DM y RCV intermedio (pacientes más jóvenes con 1 o más FRCV, o pacientes más mayores sin FRCV, o pacientes con RCV a 10 años de 5%-10%), hasta que se disponga de más evidencia.	Iib (ACCF/AHA)	C (ACCF/AHA) Grado E (ADA)
ACCP 2012	Recomendado en personas > 50 años sin ECV sintomática.		Grado 2B
ESC/EASD 2013	No recomendado en DM con bajo RCV.	III	A
	Puede ser considerado en pacientes de alto riesgo con DM de forma individual.	Iib	C
ESC Working Group on Thrombosis 2014	Considerar en ambos sexos con riesgo de eventos CV mayores (muerte, IAM y accidente cerebrovascular) > 2 por 100 años-sujeto, y siempre que no exista evidencia clara de un mayor riesgo de sangrado (G-I, úlcera péptica o uso de otros medicamentos que aumenten este riesgo).	Ila	B

GPC/Sociedad	Recomendaciones	Clase	Nivel de evidencia
<u>AHA/ADA 2015</u>	Razonable entre aquellos pacientes con RCV a 10 años de al menos 10% y sin incremento del riesgo de hemorragia.	IIa	B (ACCF/AHA) Grado C (ADA)
	Razonable en adultos con DM y RCV intermedio (RCV a 10 años 5%-10%).	IIb	C (ACCF/AHA) E (ADA)
<u>ESC/Otras Sociedades Prevención CV 2016</u>	No recomendado en personas que no tienen ECV .	III	A
<u>ADA 2017</u>	Considerar tratamiento con AAS (75-162 mg/d) como estrategia de prevención primaria en pacientes con DM tipos I o II con RCV alto (RCV a 10 años > 10%), que incluye a la mayoría de hombres y mujeres con DM y ≥ 50 años , con al menos 1 FR adicional mayor (antecedentes familiares de ECV ateroesclerótica precoz, hipertensión, tabaquismo, dislipidemia o albuminuria) y sin incremento de riesgo de sangrado.		Grado C
	No recomendada la AAS en adultos con DM con bajo RCV ateroesclerótico (RCV a 10 años de enfermedad ateroesclerótica < 5%), así como en hombres o mujeres con DM de < 50 años sin otros FRCV ateroescleróticos adicionales importantes y sin potenciales adversos de sangrado que superen los potenciales beneficios.		Grado C
	Se requiere juicio clínico en pacientes con DM < 50 años con otros múltiples FR (RCV 5%-10%).		Grado E
<u>USPSTF 2016</u>	Iniciar en adultos de 50-59 años con RCV ≥ 10% a 10 años.		Grado B
	Individualizar en adultos 60-69 años con RCV ≥ 10% a 10 años.		Grado C
	No recomendado en adultos < 50 años	I (insuficiente)	
	No recomendado en adultos ≥ 70 años	I (insuficiente)	

Tomada y modificada de *Circulation*. 2016;134:1579–1594. ECV: enfermedad cardiovascular; DM: diabetes mellitus; RCV: riesgo cardiovascular; FR: Factores de riesgo; IAM: infarto agudo de miocardio; ACCP (American College of Chest Physicians); ADA, (American Diabetes Association; EASD, European Association for the Study of Diabetes; ESC, European Society of Cardiology; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; USPSTF, US Preventive Services Task Force.

Estudios en curso

Hay 4 ECA en curso (tres de ellos doble-ciego) para valorar el beneficio de la prevención primaria en eventos CV (**ARRIVE, ASPREE, ASCEND, ACCEPT-D**). Los dos últimos están diseñados para valorar prevención primaria en DM. Los resultados del ASCEND se esperan a lo largo de 2017. El ACCEPT-D valora si las bajas dosis de AAS proporcionan un beneficio adicional en prevención primaria superior a las estatinas.

Conclusiones

En prevención primaria, la antiagregación ha demostrado un **beneficio modesto** en la reducción de eventos CV. Sin embargo el balance entre la reducción de eventos isquémicos (IAM no fatales e ictus isquémicos) y el aumento del riesgo de sangrados mayores (intra y extracraneales y gastrointestinales) resulta **incierto**.

Las **GPC y Sociedades Científicas** recomiendan un enfoque basado en el **balance riesgo/beneficio**, identificando a los sujetos que pueden obtener un beneficio neto del uso de AAS en la prevención primaria, teniendo en cuenta el riesgo basal.

Los pacientes con **DM** tienen un mayor riesgo de ECV, pero la presencia de DM no parece suficiente para estimar que el beneficio sea claramente superior al riesgo en la antiagregación. La evidencia es todavía **limitada** (a excepción del metaanálisis Kunutsor).

Autora: M^a Rosa Miranda Hidalgo