

Actualización en las recomendaciones del uso de aspirina en la Prevención de la ECV

Ojo de Markov número noventa y cinco - octubre 2022

La enfermedad cardiovascular (ECV) es una de las causas principales de mortalidad. Las recomendaciones del uso de aspirina del *U. S. Preventive Services Task Force (USPSTF)* se aplica a adultos ≥ 40 años sin ECV conocida, incluidos antecedentes de infarto agudo de miocardio (IAM) o accidente cerebrovascular (ictus), y sin aumento en el riesgo de hemorragia (p. Ej., Sin antecedentes de úlceras gastrointestinales (G-I), hemorragia reciente u otras afecciones médicas, o uso de medicamentos que aumenten el riesgo de hemorragia).

La **edad** es uno de los **factores de riesgo (FR)** más importantes de enfermedad cardiovascular (ECV). Los hombres soportan una mayor carga general de ECV, aunque las mujeres experimentan una mayor mortalidad por ciertos eventos CV, como el ictus. Los hombres tienden a experimentar eventos más precoces de ECV en la vida en comparación con las mujeres. La carga de las ECV también difiere según la raza y el origen étnico. Entre ambos sexos, los afroamericanos tienen la mayor prevalencia de ECV.

La *USPSTF* recomienda utilizar las ecuaciones de cohorte agrupadas del *American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)* para estimar el riesgo de ECV a 10 años. La calculadora de la ACC/AHA tiene ecuaciones específicas por sexo y raza, incluidos los factores de riesgo de edad, niveles de colesterol, nivel de presión arterial sistólica (PAS), tratamiento antihipertensivo, presencia de diabetes mellitus (DM) y tabaquismo, y se centra en los resultados clínicos duros (IAM y muerte por causas coronarias), enfermedad cardíaca, ictus isquémico y muerte relacionada con ictus).

Es importante señalar que el riesgo de ECV a 10 años estimado por la calculadora de riesgo de ACC/AHA está fuertemente influenciado por el aumento de la edad y estima un mayor riesgo en las personas afroamericanas que en las personas blancas.

El **riesgo de hemorragia G-I**, intracraneal e ictus hemorrágico, con o sin aspirina, **aumenta** con la **edad**. Otros factores de riesgo incluyen: *sexo masculino, DM y antecedentes de problemas G-I* (ej: *úlcera péptica*), *enfermedad hepática, tabaquismo e hipertensión arterial (HTA)*. Ciertos medicamentos, incluidos los *antiinflamatorios no esteroides (AINE)*, *los esteroides y los anticoagulantes*, aumentan el riesgo de hemorragia. Estos factores de riesgo deben tenerse en cuenta para valorar iniciar o continuar la terapia con aspirina.

Los **beneficios** de la aspirina para la prevención de ECV parecen **similares** entre una *dosis baja* (≤ 100 mg/d) y *todas las dosis* que se han estudiado en ensayos de prevención de ECV (50 - 500 mg/d). Un enfoque práctico sería utilizar **81 mg/d**, que es la dosis prescrita con más frecuencia en los Estados Unidos. En España la presentación que más se adecua es la de 100 mg.

Los beneficios de iniciar el uso de aspirina son mayores para los individuos con mayor riesgo de eventos CV (p. ej: aquellos con $> 15\%$ o $> 20\%$ de riesgo de ECV a 10 años).

Los episodios de hemorragia anual en personas sin factores de riesgo (FR) son raros, pero este riesgo aumenta modestamente con la edad. Para las personas que han **iniciado** el tratamiento con

aspirina, los **beneficios netos** continúan acumulándose con el tiempo en ausencia de un episodio hemorrágico. Sin embargo, los beneficios netos **disminuyen con la edad** debido a un mayor riesgo de **hemorragia**, por lo que los datos encontrados sugieren que puede ser razonable considerar **suspender el uso de aspirina alrededor de los 75 años**.

Resumen de la justificación del USPSTF (abril 2022)

Beneficios del uso de aspirina	Evidencia adecuada de un pequeño beneficio de la aspirina en dosis bajas para reducir el riesgo de eventos CV (IAM no fatal e ictus) en adultos ≥ 40 años que no tienen antecedentes de ECV, pero tienen un mayor riesgo de ECV. La evidencia muestra que la magnitud del beneficio aumenta con el aumento del riesgo de ECV a 10 años, y que la magnitud de los beneficios de por vida es mayor cuando se inicia el tratamiento con aspirina a una edad más temprana.
Daños del uso de aspirina	Evidencia adecuada del aumento del riesgo en adultos con el uso de aspirina de hemorragia G-I, hemorragia intracranal e ictus hemorrágico. El USPSTF determinó que la magnitud de los daños es pequeña en general, pero aumenta en los grupos de mayor edad , sobre todo en adultos > 60 años.
Evaluación USPSTF	El USPSTF concluye con certeza moderada que existe un beneficio neto pequeño con el uso de aspirina para la prevención primaria (PP) de eventos CV en adultos de 40 - 59 años que tienen $> 10\%$ de riesgo de ECV a 10 años. Por tanto, la decisión de inicio en este grupo de edad ha de valorarse individualizadamente. El USPSTF concluye con certeza moderada que iniciar el uso de aspirina para la PP de eventos de ECV en adultos ≥ 60 años no tiene un beneficio neto . Por tanto, no se debe iniciar tratamiento en este grupo.

ECV: enfermedad cardiovascular; **USPSTF:** U. S. Preventive Services Task Force. **PP:** prevención primaria.

Esta recomendación, **reemplaza la del USPSTF de 2016** sobre el uso de aspirina para prevenir las ECV y el cáncer colorrectal (CCR).

En 2016, la recomendación del USPSTF sobre el uso de aspirina para prevenir las ECV y el cáncer colorrectal (CCR) era:

- **Iniciar el uso de aspirina en dosis bajas** para la PP de ECV y CCR en adultos de 50 - 59 años con $\geq 10\%$ riesgo de ECV a 10 años, sin riesgo mayor de hemorragia, con esperanza de vida de al menos 10 años, y que estuvieran dispuestos a tomar aspirina en dosis bajas diariamente durante al menos 10 años,
- **Valorar individualizadamente** iniciar el uso de aspirina a dosis bajas en adultos de 60 - 69 años que tienen $\geq 10\%$ de riesgo de ECV durante un año.
- El USPSTF encontró que la evidencia era **insuficiente** para evaluar el balance de beneficios y daños para iniciar tratamiento con aspirina para la PP de ECV y cáncer colorrectal (CCR) *en adultos < 50 años o adultos ≥ 70 años*.

Evidencia de apoyo

Meta-análisis

En un *meta-análisis (MA)*, **Masson et al 2020**, se incluyeron estudios que evaluaron el uso de la aspirina en comparación con placebo en la PP. Se valoró como variable principal la combinación de muerte CV, infarto agudo de miocardio (IAM) y accidente cerebrovascular (ACV) isquémico y en cuanto a la seguridad se analizó la combinación de ACV hemorrágico y sangrado mayor. De los estudios incluidos se evaluaron 13 ($n= 164.225$; 8 son de RCV bajo ($n= 118.455$) y 5 son de moderado/alto ($n=45.770$). Los resultados observados fueron:

- *Reducción de la variable principal combinada en el grupo tratado con aspirina (OR: 0,90; IC 95% 0,85-0,94),*
- *No se apreciaron diferencias en la mortalidad CV.* Tampoco se observaron diferencias entre los subgrupos de riesgo.
- *Se observaron mayores complicaciones hemorrágicas en el grupo de la aspirina (OR: 1,45; IC 95% 1,32-1,60),* pero sin diferencias entre los subgrupos de riesgo.

	Año de publicación Seguimiento (años)	Pacientes incluidos; RCV basal	Muerte CV, IAM y ACV isquémico (Variable principal combinada). OR; IC 95%	Sangrado Mayor + ACV hemorrágico
BMD	1988; 6	5.139; Moderado	1,07 (0,86 - 1,33)	1,36 (0,68-2,73)
PHS	1989; 5	22.071; Bajo	0,82 (0,70 - 0,95)	1,51 (1,29-1,75)
HOT	1998; 3,8	18.790; Moderado	0,91 (0,79-1,05)	1,75 (1,33-2,32)

	Año de publicación Seguimiento (años)	Pacientes incluidos; RCV basal	Muerte CV, IAM y ACV isquémico (Variable principal combinada). OR; IC 95%	Sangrado Mayor + ACV hemorrágico
TPT	1998; 6,8	5.085; Moderado	0,79 (0,66-0,96)	1,52 (1,17-1,98)
PPP	2001; 3,6	4.495; Bajo	0,71 (0,48-1,05)	3,42 (1,37-8,53)
WHS	2005; 10,1	39.876; Bajo	0,91 (0,80-1,03)	1,40 (1,07-1,83)
JPAD	2008; 4,4	2.539; Bajo	0,82 (0,52-1,29)	2,67 (1,28-5,55)
POPADAD	2008; 6,7	1.276; Alto	0,97 (0,72-1,30)	0,90 (0,53-1-52)
AAA	2010; 8,2	3.350; Bajo	0,98 (0,76-1,26)	1,11 (0,77-1,58)
JPPP	2014; 5	14.464; Bajo	0,84 (0,68-1,04)	1,77 (1,28-2,46)
ASCEND	2018; 7,4	15.480; Moderado	0,92 (0,81-1,04)	1,50 (0,83-2,73)
ARRIVE	2018; 5	12.546; Bajo	0,95 (0,79-1,16)	1,39 (1,18-1,63)
ASPREE	2018; 4,7	19.114; Bajo	0,89 (0,76-1,02)	1,30 (1,10-1,54)

En este MA se observó una **leve reducción del IAM y del ACV isquémico**, en términos absolutos, **pero sin encontrar diferencias en la mortalidad CV**. Los resultados de eficacia, unidos al **incremento** en las **complicaciones hemorrágicas**, concluyen que el AAS globalmente **no** aporta un beneficio clínico neto en PP.

Reducción de IAM, ACV y mortalidad CV (por subgrupos de riesgo) en este MA fue la siguiente:

	Riesgo bajo (OR; IC 95%)	Riesgo moderado/alto (OR; IC 95%)
IAM	0,84 (0,76-0,93)	0,89 (0,79-1,00)
ACV	0,91 (0,82-1,02)	0,89 (0,78-1,01)
Mortalidad CV	0,89 (0,77-1,03)	0,99 (0,87-1,11)

Fuente: Arco. Cardiol. Méx. 2020; 90 (3): 293-299. **IAM:** infarto agudo de miocardio; **ACV:** accidente cerebrovascular; **CV:** cardiovascular.

Como se observa en los datos del MA solo hay *reducción significativa en los IAM en pacientes de bajo riesgo*. Y, aunque en el meta-análisis globalmente hay reducción de la variable principal, en cuanto a los estudios por separado, esta reducción solo se observó en los estudios PHS y TPT. Y lo que se refleja de forma clara tanto globalmente en el MA como en los estudios de forma aislada es el incremento de las complicaciones por sangrado mayor + ACV isquémico.

Evidencia de la USPSTF: Revisión sistemática (USPSTF Síntesis de Evidencia - Nº 211)

La **USPSTF** para actualizar su recomendación de 2016, encargó una revisión sistemática (RS) sobre la efectividad de la aspirina para reducir el riesgo de eventos CV (IAM e ictus), mortalidad CV y mortalidad por todas las causas en personas **sin antecedentes de ECV**. La RS también investigó el efecto del uso de aspirina sobre la incidencia y la mortalidad por cáncer colorrectal (CCR) en poblaciones de PP de ECV, así como los daños, en particular los daños hemorrágicos, asociados con el uso de aspirina.

	Eventos CV mayores *	Mortalidad CV	Todas causas de muert	IAM (fatales y no fatales)*	Ictus (fatales y no fatales)	Hemorragias totales mayores	Hemorragias extracraeales	Hemorragias Intracraneales	Hemorragias G-I mayores
BMD	0,99 (0,80-1,22)	0,95 (0,71-1,26)	0,88 (0,71-1,09)	0,96 (0,73-1,25)	1,16 (0,80-1,68)	0,77 (0,32-1,83)	0,15 (0,02-1,22)	1,08 (0,42-2,81)	0,15 (0,02-1,22)
PHS	0,83 (0,71-0,96)	0,98 (0,72-1,33)	0,95 (0,79-1,15)	0,67 (0,56-0,80)	1,22 (0,93-1,59)	1,75 (1,21-2,54)	1,70 (1,08-2,66)	1,88 (0,97-3,64)	7,39 (0,15-372,28)
HOT	0,85 (0,73-0,99)	0,95 (0,75-1,20)	0,93 (0,79-1,09)	0,74 (0,60-0,91)	0,99 (0,78-1,24)	1,73 (1,32-2,26)	2,72 (2,00-3,71)	0,93 (0,45-1,93)	2,02 (1,40-2,93)
TPT	0,74 (0,57-0,97)	1,06 (0,68-1,64)	1,03 (0,79-1,36)	0,76 (0,57-1,03)	0,69 (0,38-1,26)	1,81 (0,70-4,71)	1,81 (0,70-4,71)	1,50 (0,26-8,66)	2,73 (0,68-10,95)
PPP	0,71 (0,49-1,04)	0,57 (0,32-1,00)	0,81 (0,58-1,13)	0,69 (0,39-1,23)	0,68 (0,37-1,27)	2,71 (1,40-5,28)	3,22 (1,53-6,77)	1,36 (0,31-5,98)	3,05 (1,32-7,05)
WHS	0,91 (0,80-1,03)	0,95 (0,74-1,22)	0,95 (0,85-1,06)	1,03 (0,84-1,25)	0,83 (0,69-0,99)	1,35 (1,08-1,69)	1,37 (1,05-1,78)	1,24 (0,83-1,87)	1,37 (1,06-1,38)

JPAD	0,88 (0,57- 1,35)	0,20 (0,06- 0,64)	0,90 (0,57- 1,44)	0,87 (0,40- 1,88)	0,88 (0,53- 1,47)	1,44 (0,56- 3,75)	7,50 (1,05- 53,27)	1,16 (0,42-3,19)	7,50 (1,05- 53,27)
POPADA D	0,95 (0,73- 1,25)	1,24 (0,79- 1,97)	0,92 (0,68- 1,25)	1,11 (0,81- 1,54)	0,73 (0,47- 1,12)	-	-	0,67 (0,12- 3,87)	-
AAA	0,98 (0,77- 1,26)	1,17 (0,72- 1,91)	0,94 (0,76- 1,17)	1,05 (0,77- 1,42)	0,88 (0,58- 1,32)	1,69 (0,99- 2,90)	1,75 (0,91- 3,38)	1,56 (0,62-3,95)	1,13 (0,43- 2,92)
JPPP	0,93 (0,77- 1,14)	1,02 (0,71- 1,47)	0,98 (0,83- 1,16)	0,58 (0,37- 0,92)	0,97 (0,76- 1,24)	1,75 (1,27- 2,39)	1,80 (1,21- 2,70)	1,45 (0,95-2,20)	
ASCEND	0,92 (0,81- 1,04)	0,93 (0,77- 1,12)	0,94 (0,84- 1,04)	0,93 (0,79- 1,09)	0,90 (0,76- 1,07)	1,29 (1,09- 1,53)	1,30 (1,08- 1,56)	1,22 (0,83-1,81)	1,36 (1,05- 1,76)
ARRIVE	0,95 (0,79- 1,16)	0,98 (0,62- 1,53)	0,99 (0,80- 1,24)	0,85 (0,64- 1,11)	1,12 (0,81- 1,56)	1,50 (0,83- 2,69)	2,52 (1,17- 5,45)	0,73 (0,30-1,79)	2,52 (1,17- 5,45)
ASPREE	0,90 (0,85- 0,95)	0,95 (0,86- 1,05)	1,15 (1,01- 1,30)	0,89 (0,82- 0,96)	0,97 (0,76- 1,18)	1,38 (1,18- 1,62)	1,37 (1,14- 1,64)	1,49 (1,11-2,01)	1,60 (1,25- 2,05)
Global	0,89 (0,85- 0,94)	0,95 (0,87- 1,04)	0,97 (0,93- 1,02)	0,86 (0,80- 0,92)	0,94 (0,87- 1,01)	1,45 (1,33- 1,58)	1,53 (1,39- 1,69)	1,33 (1,13-1,56)	1,57 (1,37- 1,78)

*Los **eventos CV mayores** aquí en esta revisión incluyen la **mortalidad CV, ictus no fatales e IAM no fatales**. **Los **IAM totales** incluyen los **IAM fatales y los no fatales y la muerte súbita** ocurrida en los eventos por IAM. **MD:** British Male Doctors Trial (Ensayo de Médicos Varones Británicos); **PHS:** Physician's Health Study (Estudio de Salud de Médicos); **HOT:** Hypertension Optimal Treatment (Tratamiento Óptimo de la Hipertensión); **TPT:** Thrombosis Prevention Trial (Ensayo de Prevención de Trombosis); **PPP:** Primary Prevention Project (Proyecto de Prevención Primaria); **WHS:** Women's Health Study (Estudio de Salud de la Mujer); **JPAD:** Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes (Prevención Primaria Japonesa de la Aterosclerosis con Aspirina para la Diabetes); **POPADAD:** Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes trial (Prevención de la Progresión de la Enfermedad Arterial y la Diabetes); **AAA:** Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis (Aspirina para la Aterosclerosis Asintomática); **JPPP:** Japanese Primary Prevention Project (Proyecto Japonés de Prevención Primaria); **ASCEND:** A Study of Cardiovascular Events in Diabetes (Un Estudio de Eventos Cardiovasculares en la Diabetes); **ARRIVE:** Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events (Aspirina para reducir el riesgo de eventos vasculares iniciales); **ASPREE:** Aspirin in Reducing Events in the Elderly (Aspirina en la Reducción de Eventos en el Anciano).

El **USPSTF** encontró 13 ensayos clínicos aleatorios (ECA) que valoraban los beneficios del uso de aspirina en PP. El número total de participantes fue *161.680* y la mayoría de los ensayos utilizaron aspirina en dosis bajas de $\leq 100 \text{ mg/día}$ o *a días alternos y solo en 2 de ellos en el resto se usaron dosis} $\geq 100 \text{ mg}$ (BMD y PHS). Los 13 ECA de PP incluyeron un número equilibrado de participantes masculinos y femeninos e incluyeron una amplia distribución de edades, con un rango de edades promedio entre 53 años en el **Physicians Health Study (PHS)** a 74 años en el **Aspirin in Reducing Events in the Elderly (ASPREE)**.*

En estos estudios se observó que el uso de aspirina para la PP de las ECV se asocia con **un menor riesgo de IAM e ictus**, pero **no tiene efecto en mortalidad CV o mortalidad por todas las causas** (ya que en el estudio ASPREE no solo no desciende la mortalidad, sino que existe un aumento de la misma). Los resultados son bastante similares cuando se incluyen estudios que utilizan aspirina en *dosis más altas* en comparación con los estudios que utilizan aspirina *en dosis bajas*.

El proyecto ASPREE

El proyecto **ASPRRE** está financiado por el **Instituto Nacional sobre el Envejecimiento** y el **Instituto Nacional del Cáncer** (NIA y NCI; ambos forman parte de los Institutos Nacionales de Salud de EE. UU), El **Consejo Nacional de Investigación Médica y de Salud de Australia**, la **Agencia del Cáncer de Victoria** y la **Universidad de Monash**.

ASPREE__McNeill-2018:

Los principales resultados de ASPREE proporcionaron los primeros hallazgos de alta calidad sobre el valor de la *aspirina en dosis bajas* para la PP en adultos mayores sanos, en su mayoría ≥ 70 años.

- La aspirina **no prolongó la vida sana sin discapacidad física persistente**.
- La **mortalidad** *fue ligeramente mayor en el grupo de aspirina que en el grupo placebo* (5,9% de aspirina: 5,7% de placebo), atribuida principalmente a las muertes relacionadas con el cáncer.
- La aspirina **no redujo significativamente** el riesgo de *enfermedad cardíaca o accidente cerebrovascular*.
- La aspirina **aumentó significativamente** el riesgo de *hemorragia*, principalmente *intracraneal y del tracto gastrointestinal*.
- Se ha publicado una serie de informes adicionales que describen el impacto de la aspirina en dosis bajas en otras afecciones, como la depresión, el deterioro cognitivo y la sepsis.

Las pautas según el **Colegio Americano de Cardiología/Asociación Cardiaca Americana (ACC7AHA)** incorporaron los hallazgos de ASPREE, con **recomendación en contra** del uso rutinario de aspirina para la PP en adultos sanos ≥ 70 años.

Estudio de seguimiento de ASPREE-XT (eXTension) (2017-2024)

- La mayoría de los participantes del ensayo ASPREE siguen estando en seguimiento, bien en persona o mediante los registros médicos. Esta extensión, conocida como ASPREE-XT, es un estudio observacional de los resultados de salud en adultos mayores.
- El objetivo principal es determinar si existen efectos heredados del tratamiento diario de 100 mg de aspirina, en particular sobre la incidencia y la mortalidad por cáncer de intestino.
- Un objetivo adicional es estudiar el impacto de varios factores de estilo de vida, ambientales y genómicos en la salud física y cognitiva de los adultos mayores.
- Incluye la recopilación anual de medidas clínicas, neurocognitivas y de función física, estado de ánimo, calidad de vida, capacidad física, detalles demográficos y de estilo de vida, patología (creatinina en plasma/suero, HbA_{1c}, hemograma completo, etc,...).

Estudios Observacionales (Cohortes) para determinar los daños en poblaciones específicas (USPSTF_Síntesis de Evidencia - Nº 211)

Estudios	N; D: duración y DM: duración media (años) ; Med: Mediana	Hemorragias mayores G-I HR; RR (IC 95%)	N; duración media (D, años)	Hemorragias IC; ictus hemorrágico HR; RRaj (IC 95%)
Korean National Health Insurance Service-Senior Cohort; Jung 2020	N=13.455: D: 7,8	HRa: 0,97 (0,77-1,16)	7,8	Ictus hemorrágico total: HRa: 0,85 (0,53-1,10)
NHNIRD; Luo 2019	D: 10 años; DM: 2,55	HRa: 1,48 (1,28-1,72)	7,8	
NHRD; Chen 2017	N= 322.830 D=1	HRa: 2,75 (2,06-3,65)		
NHS; Huang 2011 (hemorragias G-I)	N= 87.680; 1537 con hemorragia G-I mayor; D=24	Usuarios habituales (325 mg/sem) RRa: 1,43 (1,29- 1,59)		

SNDR; Ekstrom 2013	<p>N= 14.686: DM: 3,9</p>		<p>3,9</p>	<p>Hemorragias totales (fatales /no fatales): HRa*: 1,41 (0,99-1,99) (p=0,05)</p> <p>Hemorragia cerebral total (fatales/no fatales): HRa*: 1,26 (0,70-2,25)</p> <p>Hemorragias ventriculares (fatales/no fatales): HRa*: 1,27 (0,77-2,09)</p> <p>Otras hemorragias (fatales/no fatales): HRa*: 2,49 (1,00-6,20)</p>
De Berardis 2012	<p>N= 22.210; Med: 5,7</p>	<p>RR: 1,55 (1,46-1,65)</p>	<p>5,7</p>	<p>Hemorragia intracranal total: RR: 1,54 (1,43-1,67)</p>
HPFS; Huang 2010	<p>N= 377.231 personas-año; Hemorragia G-I: 707 hombres D =14</p>	<p>Hemorragias G-I mayores totales: RRa: 1,32 (1,12-1,55)</p> <p>Hemorragias G-I bajas: RRa: 1,22 (0,95-1,56)</p> <p>Hemorragias G-I altas: RRa: 1,49 (1,16-1,92)</p>	<p>NC</p>	<p>NC</p>

<p>Iso et al 1999 de la cohorte Nurses Health Study (hemorragias cerebrales)</p>			<p>N (1980): 79.319; N (1980-1994): 994.231 p/a D: 14;</p> <p>503 ictus incidentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> – 295 ictus isquémicos – 100 hemorragias subaracnoides – 52 hemorragias intraparenquimatosas – y 56 ictus de tipo indeterminado 	<p>Ictus hemorrágico total (RRaj**) (nº asp/sem): - 0: 0,76 (0,49–1,19) - 1-2: 1,04 (0,64–1,71) - 3-6: 1,25 (0,76–2,05) - 7-14: 1,63 (0,93–2,86)</p> <p>Hemorragia intraparenquimatososa (RRaj**) (nº asp/sem): - 0: 0,50 (0,22–1,14) - 1-2: 0,88 (0,38–2,06) - 3-6: 1,17 (0,54–2,56) - 7-14: 1,02 (0,35–2,98)</p> <p>Hemorragia subaracnoidal (RRaj**) (nº asp/sem): - 0: 0,94 (0,55–1,61) - 1-2: 1,16 (0,63–2,13) - 3-6: 1,28 (0,67–2,43) - 7-14: 2,02 (1,04–3,91)</p>
--	--	--	--	---

N: nº personas que informan del daño de una hemorragia mayor; **A** = ajustada; **IC**= Intervalo de confianza; **IRR**: ratio de la tasa de incidencia; **RR** = riesgo relativo; **RRa**: riesgo relativo ajustado; **G-I** = gastrointestinal; **HR** = hazard ratio; **N** = número de participantes; **p/a**: personas/año seguimiento; **HPFS** = Health Professionals Follow-up estudy; **NHIRD** = National Health Insurance Research Database; **NHS** = Nurses Health Study; **NCR** = no comunicado; **SNDR** = Swedish National Diabetes Register. **HRa**ajustado por estratificación** con deciles de un puntaje de propensión, incluidas las covariables edad, sexo, duración de la diabetes, hospitalización previa, tipo de tratamiento hipoglucemiante, hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}), tabaquismo, índice de masa corporal, presión arterial sistólica, índice de colesterol total/colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad, albúminuria > 20 µg/min, antihipertensivos, estatinas, otros hipolipemiantes, estrógenos y dispensación multidosis. El sexo (cuando corresponde) y la HbA_{1c} también se agregaron como covariables. **RR ajustado** por la edad y también ajustado por otras variables como:** estatus de tabaquismo (5 categorías); índice de masa corporal (5 categorías); ingesta de alcohol (4 categorías); estado menopáusico y uso de hormonas posmenopáusicas; ejercicio vigoroso (sí vs no); uso de multivitamínicos (sí frente a no); uso de vitamina E (sí frente a no); antecedentes de hipertensión, diabetes y niveles altos de colesterol (sí frente a no); e ingesta de grasas saturadas, proteína animal, calcio, ácidos grasos poliinsaturados omega-3 y vitamina C de la dieta. **Nº asp/sem:** número de aspirinas/semana.

Comentarios relevantes sobre los estudios de cohortes anteriores:

Ajustado por estratificación con deciles de un puntaje de propensión, incluidas las covariables edad, sexo, duración de la diabetes, hospitalización previa, tipo de tratamiento hipoglucemante, hemoglobina glucosilada (HbA1c), tabaquismo, índice de masa corporal, presión arterial sistólica, relación entre densidad total y alta

- En el estudio [Huang 2011](#), se concluyó que:
 - La influencia de la dosis y la duración de la aspirina sobre el riesgo de hemorragia gastrointestinal sigue siendo incierta debido a las limitaciones de los estudios previos.
 - El riesgo de hemorragia gastrointestinal parece estar más relacionado con la **dosis** que con la duración del uso de aspirina.
 - El riesgo de hemorragia se puede minimizar utilizando la **dosis efectiva más baja** entre los usuarios de aspirina a **corto y largo plazo**.
- En otro estudio, [Huang 2010](#), con **377.231 personas-año**, 707 hombres informaron un episodio de hemorragia G-I mayor con el uso regular de aspirina (≥ 2 veces/semana). Se concluyó que el uso regular de aspirina aumenta el riesgo de hemorragia G-I, especialmente en el tracto superior. Sin embargo, el riesgo de hemorragia parece estar más relacionado con *la dosis que con la duración del uso*. Se consideró por tanto que el riesgo de hemorragia debe minimizarse mediante el uso de la dosis efectiva más baja entre los usuarios de aspirina a corto y largo plazo.
- En el estudio de cohortes, [Iso et al 1999](#). En 1980, **79.319** mujeres de la cohorte del Nurses Health Study, de 34 - 59 años de edad y sin ECV diagnosticada, cáncer ni artritis reumatoide, completaron cuestionarios que incluían información sobre el uso de aspirina. Los datos sobre este uso se *actualizaron en 1982, 1984 y 1988*. En 1994, después de un seguimiento de **994. 231 personas-año**, se observaron **503 ictus incidentes**. No se encontró una relación clara entre el uso de aspirina y el riesgo de ictus total, sin embargo, este riesgo de ictus se **redujo** ligeramente entre las mujeres que tomaron **1-6 aspirinas/semana**, pero **aumentó** ligeramente entre las mujeres que tomaron ≥ 7 **aspirinas/semana**. Estos datos indicaron que las mujeres que toman de 1-6 aspirinas/semana tienen un riesgo reducido de infarto oclusivo de arterias grandes, pero aquellas que usan ≥ 15 aspirinas/semana tienen un mayor riesgo de hemorragia subaracnoidea. Este estudio observacional sugiere **beneficios** con aspirina para el *ictus isquémico* en los pacientes con **menor frecuencia** de uso y **riesgo** de *ictus hemorrágico* para los de **mayor frecuencia** de uso, particularmente entre mujeres mayores o hipertensas. Por tanto, el efecto sobre el ictus total dependerá de la *dosis de aspirina* y de la *distribución de los subtipos de ictus y los factores de riesgo en la población*.
- En otro estudio de cohortes, [Ekstrom 2013](#), de base poblacional realizado entre 2005 y 2009, a partir del Registro Nacional de Diabetes de Suecia, se realizó seguimiento a pacientes con diabetes tipo 2 y sin enfermedad cardiovascular previa (ECV) en la práctica clínica obteniendo los siguientes resultados:
 - No hubo asociación entre el uso de aspirina y los efectos beneficiosos sobre los riesgos de ECV o muerte.
 - Se necesita más investigación para explorar y comprender mejor las diferencias en los efectos de la aspirina entre mujeres y hombres.
 - Se observó que el tratamiento con AAS se asociaba con un incremento significativo del riesgo de enfermedad coronaria fatal/no fatal (HR: 1,19; IC 95% 1,01-1,49). En otras variables (ECV

fatal/no fatal, ictus fatal y mortalidad total), no se encontraron diferencias significativas entre los grupos.

- El aumento del riesgo en las variables cardiovasculares se observó al analizar a las mujeres por separado; HR: 1,41 (IC 95%: 1,07-1,87), y HR: 1,28 (IC 95%: 1,01-1,61), p=0,04, para la cardiopatía coronaria y la ECV, respectivamente, pero no para los hombres por separado.
- Los efectos de la aspirina fueron similares en pacientes con RCV estimado alto (riesgo ECV $\geq 15\%$ estimado a los 5 años) y en pacientes con RCV estimado bajo (riesgo ECV $< 15\%$ estimado a los 5 años).
- Se observó un aumento de riesgo del compuesto de hemorragias en los pacientes con aspirina n = 157; HR: 1,41 (IC 95%: 0,99-1,99).
- Los resultados apoyan la tendencia hacia un uso más restrictivo de la aspirina en pacientes con diabetes tipo 2 y sin ECV previa.
- **Limitaciones:**
 -
 - En este estudio, los pacientes no presentaban diagnóstico registrado de ECV en las visitas hospitalarias previas al inicio del estudio; por este motivo, se consideró que estaban libres de ECV. Sin embargo, algunos pacientes tratados con aspirina para prevención secundaria pudieran haber sido incluidos, lo que resultaría en una sobreestimación de los beneficios de la aspirina.
- En otro estudio, [Chen 2017](#), el riesgo de hemorragia G-I baja fue mayor en los usuarios de aspirina en dosis bajas que en los no usuarios en esta cohorte. La aspirina en dosis bajas, los antiinflamatorios no esteroideos, los esteroides, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, los inhibidores de la bomba de protones y los antagonistas de los receptores H2 fueron factores de riesgo independientes de hemorragia G-I baja.

Hemorragias o úlceras ventriculares en terapia de aspirina vs no-aspirina (n: 18.646 pacientes con DM2 seguidos durante 4 años)

	HR (IC 95%)
Hemorragias totales, fatales/no-fatales	1,41 (0,99-1,99) (p=0,05)
Hemorragias cerebrales, fatales y no-fatales	1,26 (0,70-2,25)
Hemorragias ventriculares, fatales, no-fatales	1,27 (0,77-2,09)
Otras hemorragias, fatales/no-fatales	2,49 (1,00-6,20)
Ulceras ventriculares	1,64 (1,06-2,53)

Recomendaciones actuales de Guías/Sociedades/Organismos para Prevención Primaria de ECV con el uso de aspirina

(2016 European Guidelines; 2021 European Guidelines; ADA 2020; ACC/AHA 2019; NICE CKS 2020; SIGN 2017)

	Clase de Recomendación	Evidencia
2021 European Guidelines	<ul style="list-style-type: none"> – DM con RCV alto o muy alto: considerar aspirina a bajas dosis, como primera opción para PP, en ausencia de claras contraindicaciones. – RCV bajo/moderado: no recomendada la terapia antiplaquetaria con aspirina debido al incremento en el riesgo de hemorragia mayor. 	IIbA IIIA
ADA 2020	<ul style="list-style-type: none"> – En PP, entre los pacientes sin eventos CV previos, su beneficio neto es controvertido – Bajo riesgo de ECVA (<50 años con DM sin otros FR importantes de ECVA): la aspirina no se recomienda, ya que es probable que el beneficio sea superado por el riesgo de hemorragia. – En ≥ 50 años con DM y al menos 1 FRCV importante adicional (antecedentes familiares de ECVA prematura, HTA, dislipidemia, tabaquismo o ERC/albuminuria) sin un mayor riesgo de hemorragia (p. ej., edad avanzada, anemia, etc): se recomienda el uso de aspirina para PP. – > 70 años (con o sin DM): El uso de aspirina en general, no se recomienda para PP, ya que el balance parece tener un mayor riesgo que beneficio. – < 21 años: El uso de aspirina está generalmente contraindicado debido al riesgo asociado de síndrome de Reye. – Alto RCV con bajo riesgo de hemorragia, pero generalmente no en adultos mayores: se puede considerar terapia con aspirina, para PP, con toma de decisiones compartida, ya que hay que valorar los beneficios CV con aumento del riesgo de hemorragia. 	A A
ACC/AHA 2019	<ul style="list-style-type: none"> – ECVA entre adultos seleccionados de 40 - 70 años: se podría considerar aspirina a dosis bajas (75-100 mg/día), para PP, con mayor riesgo de ECV pero sin mayor riesgo de hemorragia. – No se recomienda el uso de aspirina a dosis bajas de forma rutinaria para PP de ECV en adultos > 70 años o entre adultos de cualquier edad que tengan un mayor riesgo de hemorragia. 	IIb A III

NICE CKS 2020	<ul style="list-style-type: none"> – PP de ECV: no prescribir de forma rutinaria tratamiento antiplaquetario. – PP de ECV en diabéticos tipo 1 (DM1): No ofrecer aspirina. – Adultos con DM 2 sin ECV: no ofrecer terapia antiplaquetaria (aspirina o clopidogrel). – Alto riesgo de ACV o IAM: Considerar prescribir AAS. <ul style="list-style-type: none"> • O Despues de un IAM en los últimos 12 meses: continuar con aspirina indefinidamente, excepto si existe intolerancia a la aspirina o el paciente tiene una indicación de anticoagulación • O personas que hayan tenido un infarto de miocardio en los últimos 12 meses y continúe tomando aspirina indefinidamente. – Riesgo de preeclampsia y sus complicaciones*: la aspirina en dosis bajas reduce ligeramente el riesgo, pero se requiere más evidencia para identificar a los que tienen más probabilidades de beneficiarse. – Alto riesgo de preeclampsia durante el cribado del primer trimestre*: se recomienda aspirina (75-150 mg por la noche desde las 11-14 semanas de gestación hasta el parto o el diagnóstico de preeclampsia) 	
SIGN 2017	<ul style="list-style-type: none"> – La aspirina no está recomendada para PP de la ECV. – DM sin diagnóstico de ECV: no está recomendada la aspirina. – Pacientes con HTA para PP de ECV: no está recomendada la aspirina. – Enfermedad Renal Crónica: Hay insuficiente evidencia para hacer recomendación de aspirina para PP de ECV. 	1++ 1++ 1++ 1++

*La Academia Estadounidense de Médicos de Familia (AAFP) apoya la recomendación de la USPSTF de 2016 sobre el uso de aspirina.

2021 European Guidelines: Guía de la ESC 2021 sobre prevención de enfermedades cardiovasculares en la práctica clínica: desarrollada por el Grupo de trabajo para la prevención de enfermedades cardiovasculares en la práctica clínica con representantes de la SEC y 12 sociedades médicas, con la contribución especial de la Asociación Europea de Cardiología Preventiva (EAPC). **ADA:** American Diabetes Association. **ACC/AHA:** American college of Cardiology/American Heart Association. **CKS:** Clinical Knowledge Summaries. **AAFP:** American Academy of Family Physicians. **SIGN:** Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

SCA: Síndrome Coronario Agudo. **ECV:** enfermedad cardiovascular. **IP2Y12:** inhibidor del receptor plaquetario, P2Y12 de adenosina difosfato. **AIT:** Accidente Isquémico Transitorio. **IBP:** Inhibidor de la bomba de protones. **PP:** Prevención Primaria. **DM:** Diabetes Mellitus. **RCV:** riesgo cardiovascular. **FRCV:** factor de riesgo cardiovascular. **ECVA:** enfermedad cardiovascular arteriosclerótica. **HTA:** hipertensión arterial. **IRC:** insuficiencia renal crónica. **IAM:** infarto agudo de miocardio. **ACV:** accidente cerebrovascular. **AAS:** ácido acetilsalicílico. **FA:** fibrilación

auricular; **EACE**: enfermedad arterial coronaria estable;* **NICE 2019** recomienda que las **mujeres con alto riesgo de preeclampsia** tomen de 75 - 150 mg de aspirina al día desde las 12 semanas hasta el nacimiento del bebé. Definen a las mujeres en **alto riesgo** como aquellas con: hipertensión durante un embarazo anterior, enfermedad renal crónica, una enfermedad autoinmune (por ejemplo, lupus eritematoso sistémico o síndrome antifosfolípido), diabetes (tipo 1 o 2) y / o hipertensión crónica. Además, aconsejan a las **mujeres con más de un factor de riesgo moderado de preeclampsia** que tomen aspirina en dosis bajas desde las 12 semanas hasta el nacimiento. Los **factores de riesgo moderados para la preeclampsia** son: primer embarazo, ≥ 40 años, un intervalo de embarazo de más de 10 años, obesidad, antecedentes familiares de preeclampsia y un embarazo de fetos múltiples.** Para la mayoría de las personas, el beneficio de la anticoagulación supera el riesgo de hemorragia. Recomiendan ofrecer anticoagulación con un anticoagulante oral de acción directa (ACOD) a adultos con FA y una puntuación CHA2DS2-VASc de 2 o más. Ofrezca warfarina si un ACOD como apixaban, dabigatran, edoxabán y rivaroxabán están contraindicados o no se toleran.

Estados de evidencia y recomendaciones SIGN (2017)

Clases de recomendación y niveles de evidencia de ACC/AHA

Conclusiones de las Recomendaciones de la USPTF 2021 según beneficios y daños

Beneficios:

- En los adultos de **40 - 59 años** que tienen **> 10% de riesgo de ECV a 10 años** el uso de aspirina para la prevención primaria de ECV (infarto agudo de miocardio no fatal e ictus) existe un **beneficio neto pequeño**. La valoración de la recomendación del inicio de la terapia con aspirina en estos grupos de edad ha de hacerse de **forma individual** (Calificación C).
- **No existe beneficio neto** sobre el uso de aspirina para la prevención primaria de ECV en **> 60 años**. Por tanto, la recomendación es no iniciar tratamiento con aspirina en este grupo de edad para la prevención primaria de ECV. (Calificación D).

Daños:

- Existe **aumento del riesgo** en adultos con el uso de aspirina de **hemorragia G-I, hemorragia intracraneal e ictus hemorrágico**. Se ha observado que la magnitud de los **daños aumenta** en los grupos de mayor edad, sobre todo en **adultos ≥ 60 años**.

Autora: ¹M^a Rosa Miranda Hidalgo

Revisora: ¹Judit Ceruelo Bermejo

¹Dirección Técnica de Farmacia