

Actualización de terapia con AAS en prevención primaria

Ojo de markov número 79 – diciembre 2018

Son varios los Ojos de Markov en los que anteriormente se ha abordado la antiagregación en prevención primaria: [Ojo de Markov nº 62- "Actualización de la evidencia de antiagregación en prevención primaria"](#) (junio 2017), en el que se recogía la evidencia en población general y en población diabética y que daba continuación al [Ojo de Markov nº 28 “Antiagregación en prevención primaria ¿en qué pacientes es beneficiosa?](#) (2014) y al [Ojo de Markov nº 21-“Antiagregación y Diabetes. La evolución de las recomendaciones de la ADA”](#) (2010)

Conclusiones de los Ojos de Markov anteriores

- La evidencia actual de la antiagregación en prevención primaria en población general, mostraba un beneficio modesto en la reducción de eventos cardiovasculares (CV), ya que el riesgo de hemorragias mayores (intra y extracraneales y gastrointestinales) podía ser superior a la reducción de eventos isquémicos graves (IAM no fatales e ictus isquémicos). Por tanto, solo se esperaba obtener beneficios en los pacientes con moderado y alto riesgo CV.
- La antiagregación en prevención primaria en pacientes con diabetes mellitus (DM) resultaba muy controvertida. A lo largo del tiempo se han realizado diferentes recomendaciones y, aunque en estos pacientes existía un mayor riesgo cardiovascular (RCV), la presencia de DM y edad avanzada, por sí solas, no parecían suficientes para estimar que el beneficio fuera claramente superior al riesgo en la antiagregación, sino que debían asociarse varios factores de RCV (FRCV), aumentando el beneficio en estos pacientes a medida que se incrementaba el RCV basal de los mismos. Por todo ello, se consideró imprescindible, antes de iniciar el tratamiento, seleccionar adecuadamente los candidatos a la antiagregación, ya que una mala selección podía suponer un balance beneficio/riesgo negativo y producir efectos adversos.
- Las Guías de Práctica Clínica (GPC) y Sociedades Científicas recomendaban un enfoque basado en este balance beneficio/riesgo, teniendo en cuenta el riesgo basal e identificando a los sujetos que podían obtener un beneficio neto del uso de AAS en la prevención primaria.

Antiagregación en prevención primaria en pacientes con riesgo cardiovascular moderado, con varios factores de RCV o diabéticos. Actualidad

El beneficio de la aspirina en pacientes con enfermedades cardiovasculares (ECV) es superior al riesgo de hemorragia, pero en personas sin ECV es objeto de debate.

Un **metaanálisis** ([Guirguis-Blake JM, Evans CV, Senger CA, O'Connor EA, Whitlock EP. 2016](#)) de 11 ensayos de aspirina en prevención primaria, mostró reducciones del riesgo relativo de infarto agudo de miocardio (IAM) no mortal en un **22%** y de muerte en un **6%** frente a placebo. Por otro lado, **una revisión sistemática para el US Preventive Services Task Force** ([Whithlock 2016](#)) de 7 ensayos de prevención primaria de ECV, evidenció un aumento del **58%** en hemorragia G-I y un **27%** en ictus hemorrágico en el grupo antiagregado en comparación con placebo.

Para definir mejor el **beneficio neto** de la aspirina en prevención primaria y proporcionar **información adicional**, se diseñaron cuatro grandes ensayos más para incluir individuos con **mayor riesgo cardiovascular (RCV)**. Actualmente, ya se han publicado la mayoría de ellos: **2 en pacientes diabéticos**: [ASCEND](#) (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes) y [ACCEPT-D](#) (Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes) (n=5.100) (no publicado); **1 en pacientes con varios factores de riesgo (FR) que no incluyen la diabetes**: [ARRIVE](#) (Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events) y **1 en pacientes mayores**: [ASPREE](#) (Aspirin in Reducing Events in the Elderly), macroestudio en personas de edad avanzada, con 3 publicaciones: [los efectos de la aspirina en la mortalidad por cualquier causa en mayores sanos \(ASPREE-1\)](#); [eventos cardiovasculares \(CV\) y hemorragias en mayores sanos \(ASPREE-2\)](#); [supervivencia libre de discapacidad en mayores sanos \(ASPREE-3\)](#).

Características generales de los últimos ECA

	ASCEND	ARRIVE	ASPREE
Nº pacientes	15.480	12.546	19.114
Duración (mediana años)	7,4	5	4,7
Pacientes excluidos	Indicación clara de AAS o contraindicación de la misma u otras condiciones que limitaran la adherencia al tto. (durante al menos 5 años).	Alto riesgo de hemorragias GI u otras que requirieron anticoagulantes o AINE, DM, EAG vascular (ictus, IAM ,,,), arritmias, ICC.	ASPREE-2: Demencia, alto riesgo de hemorragia ASPREE-3: Demencia, alto riesgo de hemorragia, contraindicación a la aspirina, ^a MMSE < 78, ^b IIK 4-5
Variable principal	Primer evento vascular grave (IAM, ictus o AIT o muerte CV, excluyendo HIC confirmada).	Tiempo hasta un primer evento de IAM, muerte CV, angina inestable, o AIT.	ASPREE-1: Muertes confirmadas ^c por cualquier causa ASPREE-2: Compuesto de ECV (enfermedad coronaria fatal, IAM no fatal, ictus fatal o no fatal u hospitalización por IC) ASPREE-3: Compuesto de muerte por cualquier causa, demencia o discapacidad física
Otras variables secundarias de eficacia y seguridad	Cáncer tracto GI Primer evento hemorrágico mayor (HIC, oculares, GI u otras graves)	Tiempo para la ocurrencia de angina inestable, de AIT y el tiempo e incidencia de muerte por cualquier causa. Eventos hemorrágicos y otros EA	ASPREE-1: Otras causas de muerte: por cáncer, por ECV, por hemorragias mayores, otros) ASPREE-3: ECV fatal y no fatal (incluyen ictus), cáncer fatal y no fatal, alteración cognitiva leve, depresión. Hemorragias mayores (incluyen las significativas e ictus hemorrágico).
Características de la población basal	Edad media≈ 63 años; mujeres ≈ 62%; fumadores habituales ≈8%; exfumadores ≈ 45%; no fumadores ≈ 45%; HTA ≈ 60%; Tto con estatinas ≈ 75%; DM2: 94% (7 años de duración media)	Edad media: 63,9 años; mujeres ≈ 30%; Fumadores ≈ 30%; ↑ colesterol alto y ↑ LDL-C; HTA sistólica 60%; IMC promedio: 28; Antihipertensivos ≈ 60%	Edad media ≈50 años; mujeres: 56% Fumadores ≈ 4%; dislipemia ≈ 65% HTA ≈ 75%; historia de cáncer ≈ 19% IMC promedio: 28; no frágiles ≈ 58%

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; **CV:** cardiovascular; **ECV:** enfermedad cardiovascular; **IAM:** infarto agudo de miocardio; **AIT:** accidente isquémico transitorio; **HTA:** hipertensión arterial; **DM:** diabetes mellitus; **EA:** eventos adversos. **EAG:** evento adverso grave; **GI:** gastro-intestinal; **HG:** hemorragias gástricas; **HD:** hemorragias duodenales; **HIC:** hemorragia intracranal; **IC:** insuficiencia cardiaca; **ICC:** insuficiencia cardiaca congestiva; ^a **Muertes confirmadas** (la información se recopiló por informes de la autopsia, informes hospitalarios, información de los familiares; se solicitó copia del certificado de defunción). Por otro lado, la causa subyacente de muerte se basó en la International Classification of Diseases, 10th revisión (ICD-10); ^b **MMSI (Mini-Mental State Examination modificado < 78:** 0-100 (altos grados indican buena función); ^c **Índice de Independencia Katz** en actividades de la vida diaria (bañarse, vestirse, ir al servicio, trasladarse, caminar, y alimentarse): 1- no dificultad; 5- incapacidad; un grado 4 indica dificultad severa para la realización de actividades.

Resultados

	ASCEND (Rate Ratio 95%)	ARRIVE (HR IC 95%) (ITT; PP)	ASPREE (HR IC 95%)
Variable principal combinada		ITT: ND PP: 0,81 (0,64-1,02) (LS)	ASPREE-3: ND
IAM, ictus o muerte CV		ND	
IAM*		ITT: ND PP: 0,53 (0,36-0,79)	ASPREE-2: ND
IAM no fatal	ND	ITT: ND PP: 0,55 (0,36-0,84)	
EAG Vasculares		Similares	ASPREE-2: ECV***: 0,95 (0,83-1,08) EA vascular mayor, no revascularización: 0,89 (0,77-1,03) (ND, pero LS)
EAG vascular o revascularización	0,88 (0,80-0,97)		
EAG vascular (incl. AIT)		<u>Global:</u> 0,88 (0,79-0,97) <u>Otros EAG**:</u> < 3 años: 0,74 (0,62-0,89); 3 a < 5: 0,85 (0,69-1,04); ≥ 5 a < 7: 1,04 (0,84-1,28); 7: 1,02 (0,78-1,33)	
EAG vascular (excl. AIT)	0,92 (0,82-1,03) (LS)		
Ictus, AIT, Angor inestable	ND (ictus, AIT)	ND (ictus, AIT, angor)	ASPREE-2: ND (ictus)
Muertes			
MCC		ITT: ND	ASPREE-1: 1,14 (1,01-1,29) ASPREE-3: 1,14 (1,01-1,29)
MCV	ND (excluye hemorragia intracranal)	ITT: ND	
MC			ASPREE-1: 1,31 (1,10-1,56) (cualquier tipo de cáncer) 1,77 (1,02-3,06) (cáncer colorrectal)
MHM, MCV, MOC			ND
Otras (Demencia, DFP)			ASPREE-3: ND
Hemorragias mayores			ASPREE-2: 1,38 (1,18-1,62) ASPREE-3: 1,38 (1,18-1,62)
HM	1,29 (1,09-1,52)		
HIC	ND		ASPREE-2: Cualquier HIC: 1,50 (1,11-2,02) Hemorragia subdural o extradural: 1,79 (1,06-3,02)
HGI graves	1,36 (1,05-1,75)	2,11 (1,36-3,28)	ASPREE-2: HGIS: 1,87 (1,32-2,66) HGII: ND

CV: cardiovascular; **IAM:** infarto agudo de miocardio; Variable principal combinada (**ARRIVE:** tiempo hasta la primera ocurrencia de muerte CV, IAM, angor inestable, ictus, o ataque isquémico transitorio; **ASPREE-3:** muerte, demencia o discapacidad física persistente); **DFP:** discapacidad física persistente; **AIT:** accidente isquémico transitorio; **MCC:** muerte por cualquier causa; **MCV:** muerte por causa cardiovascular (incluye ictus isquémico); **MC:** muerte por cáncer; **MHM:** muerte por hemorragia mayor (incluye ictus hemorrágico); **MOC:** muerte por otras causas; **GI:** gastrointestinal; **EAG:** eventos adversos graves; **ITT:** por intención de tratar; **PP:** por protocolo. **ND:** no diferencias; ***IAM:** infarto agudo de miocardio fatal o no-fatal; ****Otros EAG:** otros eventos adversos graves vasculares según años de seguimiento; *****Compuesto de ECV:** compuesto de enfermedad cardiovascular (enfermedad coronaria fatal, IAM no fatal, ictus fatal o no fatal, u hospitalización por insuficiencia cardiaca); **LS:** límite de la significación; **HM:** hemorragia mayor; **HIC:** hemorragia intracranal; **HGI:** hemorragia gastrointestinal; **HGIS:** hemorragia gastrointestinal superior; **HGII:** hemorragia gastrointestinal inferior.

Interpretación de los resultados más relevantes

ASCEND

- Se produjeron eventos adversos graves (EAG) vasculares en un porcentaje de participantes significativamente menor en el grupo de aspirina que en el de placebo. Pero, por otro lado, también ocurrieron **eventos hemorrágicos mayores** en el grupo de aspirina en comparación con el de placebo, atribuyéndose la mayoría de las hemorragias a las **gastrointestinales (HGI)** y a **otras hemorragias extracraneales (HEC)**. No se encontraron diferencias significativas entre el grupo de aspirina y el grupo placebo en la incidencia de cáncer GI o cualquier tipo de cáncer.
- El uso de aspirina se valoró en **población con bajo riesgo de EAG vasculares, amplio porcentaje de diabéticos y sin ECV evidente**. La reducción en las tasas absolutas de eventos vasculares fue similar al aumento en las tasas absolutas de eventos hemorrágicos mayores, incluso entre los participantes que tenían un alto RCV. Los beneficios absolutos se contrarrestaron en gran medida por el riesgo de hemorragia.

ARRIVE

- En el análisis por intención de tratar (ITT) no hubo diferencias significativas en la variable principal (tiempo para la primera ocurrencia de muerte CV, infarto agudo de miocardio (IAM), ictus, angina inestable o ataque isquémico transitorio (AIT), aunque la variable mejoró en el análisis por protocolo (PP). Sin embargo, hubo una **reducción significativa en el IAM no fatal y en el IAM global (fatal o no fatal)** en el grupo de la aspirina en comparación con el grupo placebo en el análisis PP, pero no fue significativo en el análisis ITT.
- No se encontró ningún efecto en la mortalidad**, ya que la relacionada con la hemorragia mayor solo contribuyó de forma mínima. Las HGI fueron en su mayoría leves y aproximadamente dos veces mayor en el grupo de aspirina en análisis por ITT. Los ictus no difirieron entre los grupos de tratamiento. Con respecto a la seguridad, las tasas de HGI y otros eventos hemorrágicos menores fueron mayores en el grupo de tratamiento con aspirina, pero no hubo diferencia en la incidencia de eventos fatales.
- Dados los eventos vasculares anticipados, los investigadores ampliaron la variable primaria inicial para incluir angina inestable y AIT, modificando el diseño del estudio y ampliando el tiempo de observación. Además, una gran cantidad de participantes **abandonaron** de forma prematura el estudio (**30%**); por tanto, los resultados deben interpretarse con prudencia, dado los datos contradictorios y la potencia estadística menor de la esperada. Por otro lado, la tasa de eventos fue mucho menor que la esperada; lo que sugiere **una población con RCV menor que la recogida en el diseño del estudio**. Por ello, es **discutible la extrapolación** de los resultados a pacientes **con mayor RCV**. No obstante, los hallazgos son consistentes con los observados en los estudios de prevención primaria de bajo riesgo previamente publicados.

ASPREE-1 (mide mortalidad)

- Durante el ensayo, murieron 1.052 participantes (5,5%). Se observó una **mayor mortalidad por todas las causas** entre los adultos mayores aparentemente sanos que recibieron AAS diariamente que entre

los que recibieron placebo y se atribuyó principalmente a la muerte relacionada con el cáncer. En el contexto de estudios previos, este resultado fue inesperado y debe **interpretarse con precaución**.

- El **cáncer** fue una causa subyacente en el **49,6%** de las muertes, por **causa CV** en el **19,3%** y por **hemorragia mayor** (incluyendo ictus hemorrágico) en el **5,0%**. Hubo insuficiente información de las muertes en 12 casos. Entre las causas de mortalidad por cáncer, fueron significativas las ocasionadas por **cualquier tipo de cáncer o por cáncer colorrectal**.
- Las **fortalezas** de los datos sobre mortalidad en este ensayo se basan en el tamaño de la muestra, particularmente la gran cantidad de participantes **mayores de 70 años** y el acceso a los registros clínicos, lo que permitió identificar con precisión las causas subyacentes y próximas de la muerte en un alto porcentaje de casos.
- La **limitación** principal es el período de seguimiento, que se considera corto para valorar los efectos en el cáncer y el ensayo puede haber terminado antes de la posible aparición de un efecto preventivo sobre el cáncer. El ensayo también se centró en un rango de edad específico y no tenía suficiente poder estadístico sobre el cual basar conclusiones firmes del efecto de la aspirina sobre la mortalidad en subgrupos de la población de EE. UU.
- Entre los adultos sanos **mayores de 70 años** que no tenían una indicación para el uso de aspirina, la **mortalidad por todas las causas** fue aparentemente **mayor** entre los que recibieron diariamente aspirina que entre los que recibieron placebo, siendo el **cáncer** la principal causa de esta diferencia. Otros ensayos de prevención primaria con aspirina no han identificado resultados similares, lo que sugiere que estos resultados deben interpretarse con precaución.

ASPREE-2 (mide eventos CV y hemorragias)

- La tasa de la variable combinada no difirió significativamente entre el grupo de aspirina y el grupo placebo.
- Las tasas individuales de IAM, ictus isquémico, ECV mortal y hospitalización por insuficiencia cardíaca (IC) fueron similares en los dos grupos.
- El aumento progresivo de la incidencia acumulada de hemorragia mayor a lo largo del período de seguimiento del ensayo, indica que el riesgo de sangrado persistió a lo largo del curso de la terapia. La **hemorragia gastro-intestinal** (HGI) representó menos de la mitad de los EAG hemorrágicos mayores. El riesgo de **HGI alta** fue más acusado con aspirina que con placebo, al igual que el riesgo de **hemorragia intracraneal** (HIC).

ASPREE-3 (mide supervivencia libre de discapacidad en ancianos sanos)

- El uso diario de 100 mg de aspirina con cubierta entérica no difirió significativamente del placebo al influir en las tasas de supervivencia libre de discapacidad.
- Los ensayos previos de prevención primaria **no** han mostrado **riesgos** significativamente más altos de **muerte por cualquier causa** con aspirina que con placebo o sin tratamiento.
- Al igual que en otros ensayos, la incidencia de **hemorragia mayor** fue significativamente superior en el grupo de aspirina que en el grupo de placebo y ascendió a **2,4 eventos** adicionales de hemorragia grave **por cada 1000 persona/año**.

- Entre las **limitaciones** del ensayo destaca la duración relativamente corta de la intervención, que puede ser importante para detectar un efecto de la aspirina en afecciones como la enfermedad de Alzheimer y el cáncer, que tienen latencias largas entre sus sustratos biológicos y la presentación clínica.
- El uso de aspirina en dosis bajas en personas mayores de 70 años que no tenían ECV no prolongó la supervivencia libre de discapacidad en una población predominantemente blanca.

Conclusiones

En población **con RCV moderado o con varios factores de RCV o en pacientes diabéticos**, los resultados **no son alentadores**.

Consideraciones más significativas:

- 1.- Se encontraron beneficios en la **reducción de eventos isquémicos**, como el IAM no fatal (**ARRIVE**), pero **no se redujeron los ictus**. También se observó una reducción en los **EAG vasculares** (incluyendo el accidente isquémico transitorio) o en **revascularización (ASCEND)**.
- 2.- Los **eventos hemorrágicos fueron mayores** y superaron a los beneficios: *hemorragias mayores (ASCEND, ASPREE-2 y ASPREE-3), intracraneales, subdurales o extradurales (ASPREE-2) y gastrointestinales (ASCEND, ARRIVE y ASPREE-2)*.
- 3.- En pacientes **ancianos sanos**, la **mortalidad por cualquier causa fue mayor** en los tratados con aspirina que en los tratados con placebo (**ASPREE-1 y ASPREE-3**) siendo el **cáncer** la causa que más contribuyó, (**ASPREE-1**), aunque este resultado debe interpretarse con precaución.
- 4.- Por otro lado, en estos pacientes **tampoco se prolongó la supervivencia libre de discapacidad (ASPREE-3)**.

Las recomendaciones de las GPC y de las Sociedades Científicas siguen vigentes. Para iniciar un tratamiento antiagregante se deben seleccionar a los pacientes con un enfoque basado en el **balance beneficio/riesgo**, teniendo en cuenta el **riesgo basal** e identificando a los sujetos que pueden obtener un beneficio neto del uso de AAS en prevención primaria.

Autora: M^a Rosa Miranda Hidalgo

Revisora: Judit Ceruelo Bermejo

Maquetación, revisión de texto e imágenes: Beatriz T. Jiménez Arribas