

El final de la aspirina en la prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares

The end of aspirin in primary prevention of cardiovascular diseases

Alfredo Arredondo Bruce^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-5191-9840>

¹Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente “Amalia Simoni”. Camagüey, Cuba.

* Autor para la correspondencia. alfredoab.cmw@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: En la actualidad la aspirina es la droga de mayor uso a nivel internacional. Durante el año 2018, al menos parcialmente, se cuestionó la proporción riesgo/beneficio de la aspirina en la prevención primaria.

Objetivo: Actualizar el verdadero valor riesgo/beneficio de la aspirina en la prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares.

Métodos: Se realizó una revisión de los trabajos publicados en los últimos cinco años, relacionados con el uso de la aspirina en la prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares, de las cuales se tomaron 20 publicaciones, en Medline, Embase, y SciELO.

Desarrollo: Existen importantes estudios aleatorizados, independientes y de gran calidad que han puesto en duda calidad de la aspirina en la prevención primaria.

Resultados: Los primeros resultados del estudio THEMIS contribuirán a entender sobre la función futura de agentes antiplaquetarios en la prevención primaria para evitar las consecuencias de la ruptura de la placa aterosclerótica en pacientes con posibilidades de sufrir de ruptura de la placa aterosclerótica asintomático

Conclusiones: Se descartan las ventajas del uso de la aspirina como profilaxis primaria de la enfermedad cardiovascular, debido a la frecuente aparición de sangrado en ocasiones grave;

sin embargo, sigue proponiéndola como un medicamento muy útil en la profilaxis secundaria, además de promover el uso de las estatinas.

Palabras clave: aspirina; prevención primaria, sangramiento; enfermedad cardiovascular.

ABSTRACT

Introduction: Aspirin is currently the most widely used drug worldwide. During 2018, at least partially, the risk/benefit ratio of aspirin in primary prevention was questioned.

Objective: To update the true risk/benefit value of aspirin in the primary prevention of cardiovascular diseases.

Methods: A review of the papers published in the last five years, on the use of aspirin in the primary prevention of cardiovascular diseases, was carried out. Twenty publications were selected in Medline, Embase, and SciELO.

Discussion: There are important, high-quality, randomized, independent studies that have questioned the quality of aspirin in primary prevention.

Results: The first results of the THEMIS study will contribute to understanding the future role of antiplatelet agents in primary prevention as to avoid the consequences of atherosclerotic plaque rupture in patients with the possibility of suffering from asymptomatic atherosclerotic plaque rupture.

Conclusions: The advantages of the use of aspirin as a primary prophylaxis of cardiovascular disease are ruled out, due to the frequent appearance of sometimes serious bleeding; however, aspirin continues to be proposed as a very useful medicine in secondary prophylaxis, in addition to promoting the use of statins.

Keywords: aspirin; primary prevention, bleeding; cardiovascular disease.

Recibido: 12/06/2019

Aprobado: 16/10/2019

Introducción

El ácido salicílico, presente en las hojas del sauce (*Salix*), ha sido utilizado por la humanidad desde hace por lo menos 2 400 años. El ácido acetilsalicílico fue sintetizado por primera vez por el químico francés *Charles Frédéric Gerhardt* en 1853, al combinar el salicilato de

sodio con cloruro de acetilo.⁽¹⁾ En la segunda mitad del siglo XIX otros químicos describieron su estructura química e idearon métodos más eficientes para su síntesis. En 1897, los científicos de *Bayer* comenzaron a estudiar la aspirina como un posible reemplazo menos irritante que los medicamentos de salicilato comunes. Aunque antes de 1899 *Bayer* había llamado al fármaco «aspirina» y la comercializaba bajo esa marca en todo el mundo, los derechos de la empresa sobre la marca se perdieron o vendieron en muchos países. Su popularidad creció durante la primera mitad del siglo XX, lo que condujo a una fuerte competencia entre distintas marcas y productos cuyo principio activo era el ácido acetilsalicílico.⁽¹⁾

En la actualidad la aspirina es la droga de mayor uso a nivel internacional, aunque aún con disputas acerca de la fecha de creación, se celebra este año su 166 aniversario, el cual se ha convertido en la decadencia de la aspirina, donde múltiples estudios repasaron su utilidad, y por lo menos parcialmente se cuestionó, la proporción riesgo/beneficio en varios aspectos clínicos.⁽²⁾

Por lo antes presentado, se realizó esta investigación con el objetivo de actualizar su verdadero valor riesgo/beneficio en la prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares.

Métodos

Se realizó una revisión de los trabajos publicados en los últimos cinco años, relacionados con el uso de la aspirina en la prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares, de las cuales se tomaron 20 publicaciones, en Medline, Embase, y SciELO puntualizando los estudios que trataron de estandarizar los rangos de prevención primaria en balance a los riesgos producidos por este fármaco. Además de revisar las últimas guías de hipertensión arterial y la 4^{ta} definición de infarto agudo del miocardio y sus sugerencias acerca del uso de los medicamentos anti plaquetarios.

Estudios comparados acerca del uso de la aspirina

Mientras la aspirina sigue siendo la piedra angular en la prevención secundaria en los pacientes con alteraciones establecidas del sistema cardiovascular, han aparecido importantes estudios aleatorizados, independientes y de gran calidad que han puesto en duda calidad de la aspirina en la prevención primaria.^(2,3) Estos recientes resultados deben ser

incorporados dentro de un contexto donde previamente existía evidencia de un uso liberal de la aspirina, recomendado por algunas guías,^(4,5) y refutadas por otras.⁽⁶⁾

En una investigación publicada en el *European Heart Journal*, por *Mahmoud* y otros⁽⁶⁾ muestran los resultados de un meta-análisis y varias investigaciones secuenciales aleatorizadas que evalúan la eficacia y seguridad de la aspirina entre los pacientes sin historia conocida de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, en la que se revisaron un total de 11 estudios con 157 248 participantes con criterios de inclusión bien pre definidos, entre los cuales aparecen: 1: ser un estudio aleatorizado; 2: comparando el uso de la aspirina vs placebo como grupo control; 3: en pacientes adultos sin historia previa de enfermedad aterosclerótica; y 4: que incluyeran 500 o más pacientes. Se dio énfasis, a diferencia de otros metaanálisis anteriores, a un enfoque en la prevención primaria, y se incluyeron pacientes con enfermedad aterosclerótica y enfermedad vascular periférica sin haber experimentado un evento isquémico o con historia de revascularización previa.

La actualización producida por estos metaanálisis, enfocados principalmente en la mortalidad, no mostraron diferencias entre el uso grupo que usó aspirina y el grupo control [4,6 % vs 4,7 %; riesgo relativo (proporción de riesgo (RR)) = 0,98, 95 % intervalo de confianza (CI) 0,93-1,02, $p=0,30$], sin la heterogeneidad a través de los estudios y sin historia de cualquier otro tratamiento que produjera interacción en el subgrupo incluyendo el riesgo en 10-año, diabetes mellitus, dosis de aspirina, el riesgo de complicaciones, y duración del seguimiento. La incidencia de sangramiento importante fue mayor en el grupo con aspirina, mientras que se obtuvo una proporción de riesgo (RR) de 47 % y un número necesario para lesión (NNH) en el rango de 250.⁽⁶⁾

El riesgo de sangrado intracraneal que fue un objetivo bien predefinido del sangramiento, en todos los estudios, menos en uno,⁽⁷⁾ aumentó en un riesgo relativo de 33 % y 0,1 % del riesgo absoluto. (NNH=1000).

Otros estudios como el de *Castilla Guerra* y otros⁽⁸⁾ encontró que la mortalidad cardiovascular o por enfermedad cerebro vascular no difirieron en los pacientes con o sin aspirina, lo que mostro desventajas en el índice de riesgo/beneficio del uso de la aspirina de aspirina en la prevención primaria.

Sin embargo, *Valgimigli* y otros⁽⁷⁾ demostró que la incidencia de infarto del miocardio (IMA) fue más bajo en el grupo que usó aspirina [2,0 % vs. 2,3 %, 95 % CI 1,7-2,8 %; RR=0,82, 95% CI 0,71-0,94, $p=0,006$, el número necesario a tratar (NNT)=333]. De esta

manera se puede hacer la pregunta si equiparando el IMA contra el sangramiento sería una buena opción.

También se han investigado las implicaciones pronosticas haciendo la comparación entre el sangramiento vs IMA no fatal, por lo menos en la prevención secundaria, y sorprendentemente los resultados dependen de la severidad del sangrado, cuando los episodios de sangramiento intracraneal exceden el pronóstico desfavorable que el IMA en lo que se refiere a mortalidad.⁽⁹⁾ Así todavía persiste la pregunta de si el efecto de aspirina en la prevención del IMA es real, y reproducible en la práctica contemporánea. Cuando se analizan los criterios actuales, los efectos de la aspirina se caracterizaron por un grado alto de heterogeneidad entre los estudios incluidos ($I^2=67\%$) y un análisis secundario que excluyó los ensayos más antiguos de antes del año 2000 mostró el poco beneficio de la aspirina incluso en el IMA en estudios más recientes (RR *Valgimigli* y otros⁽⁷⁾ no demostró necesariamente explicaciones mutuamente exclusivas. Por otra parte, *Mahmoud* y otros⁽⁶⁾ ponen énfasis en el hecho de que los estudios antiguos se desarrollaron antes de la cuarta definición universal de IMA y usó marcadores cardíacos relativamente poco sensibles para el diagnóstico del IMA.⁽¹⁰⁾

Si se analiza el uso de estatinas y la reducción del riesgo relativo para la aparición de IMA, en 11 diferentes estudios, se demostró un uso mínimo de estos medicamentos, y sin embargo, un mayor efecto que la aspirina en la prevención del IMA.^(11,12)

El uso de la terapia como reductora de lípidos y la disminución del riesgo absoluto de infarto del miocardio, se revisó en 11 diferentes investigaciones que evaluaron a la aspirina en la prevención primaria, en los 11 ensayos la reducción del riesgo absoluto de IMA con la aspirina comparado con el grupo de no-aspirina encontró un significativo nivel de protección.⁽¹³⁾ Dentro de los estudios contemporáneos que evalúan a la aspirina en la prevención primaria, solo el Proyecto de la Prevención Primario japonés observó un beneficio de significativo para la aspirina.⁽¹⁴⁾ Muy interesante es que, en este estudio, >70 % de los pacientes padecían de dislipidemia, pero solo 51 % de ellos recibieron estatinas durante el curso del estudio.⁽¹⁴⁾

En el ensayo HOT, la evaluación del uso de aspirina también estuvo asociada con un 35 % de reducción significativo de riesgo para el IMA.⁽¹⁵⁾ Interesantemente solo se trataron con drogas hipolipemiantes 7 % de los pacientes, y el colesterol total LDL era de 235 mg/dL, concluyendo que una proporción no despreciable de pacientes con hipercolesterolemia podían haber obtenido beneficios de los medicamentos hipolipemiantes.⁽¹⁵⁾ En los ensayos de la prevención primaria, el uso de estatinas demostró la disminución de 25 % del riesgo de

eventos vasculares mayores por cada disminución de 1 mmol/L de los niveles de LDL colesterol (el ratio de estatinas contra placebo fue de, 0,75; 95 % CI 0,69-0,82).⁽¹²⁾ Esto estadísticamente muestra el beneficio significativo del uso de las estatinas, mostrando un perfil de seguridad excelente y no está asociado con los riesgos de sangramiento observados de forma consistente a lo largo de todos los ensayos de la aspirina.

Una observación con respecto a los niveles de colesterol y el beneficio del uso de la aspirina en el beneficio del IMA, en la prevención primaria proviene del estudio ASCEND,⁽¹⁶⁾ en este ensayo se encontró una significativa interacción entre el nivel de colesterol y la reducción relativa de riesgo para el IMA, con un mayor beneficio observado en los pacientes con elevados niveles de colesterol. De hecho, la evidencia actual es que la aspirina puede contribuir significativamente a la prevención del IMA en los pacientes cuando también son tratados adecuadamente con agentes hipolipemiantes según las guías prácticas actuales.

Los recientes resultados de la investigación conocida como Reducción de Eventos Cardiovasculares con el Icosapent Etil 1 (REDUCE-IT),⁽¹⁷⁾ presentó que el etilo de icosapent a altas dosis en la prevención primaria demostró una reducción consistente en los eventos isquémicos, incluyendo muerte cardiovascular, infarto del miocardio no-fatal, y la enfermedad cerebro vascular, sin un aumento significativo de riesgo de sangramiento, aunque con una alta incidencia de fibrilación auricular o flutter, cuyas implicaciones y mecanismos de producción necesitan ser mejor estudiados para reconocer su importante papel como droga hipolipemiente en pacientes en quienes los niveles medios de LDL colesterol estaban en 75,0 mg/dL.⁽¹⁷⁾

El problema del manejo de los pacientes que necesitan de prevención, es decir, en quien el daño aterosclerótico está establecido desde antes del evento isquémico o a la aparición de síntomas relacionados con él mismo todavía permanece irresoluto. Un acercamiento pragmático solo podría estar dado por el uso de la aspirina en pacientes con un bajo espectro de sangramiento con la esperanza de que esta estrategia podría aumentar al máximo los beneficios encima de los riesgos.⁽¹⁸⁾

El uso de otros agentes antiplaquetarios diferentes a la aspirina podrían tener un posible papel en los pacientes de alto riesgo en la prevención primaria, aunque parece bastante improbable dado el intercambio muy conocido entre los riesgos y beneficios observados de forma consistente por todos los agentes anti trombóticos investigados hasta ahora.^(13,19)

Los primeros resultados del estudio THEMIS aparecieron a comienzos del año 2019 y contribuirán a entender sobre la función futura de agentes antiplaquetarios en la prevención

primaria para evitar las consecuencias de la ruptura de la placa aterosclerótica en pacientes con posibilidades de sufrir de ruptura de la placa aterosclerótica asintomático. Entretanto, hay que estar listos para la ausencia de la aspirina incluso, en pacientes asintomáticos en quienes un daño aterosclerótico no está bien establecido, independiente del riesgo anticipado de eventos futuros de isquemia o con factores de riesgo cardiovasculares concomitantes.

La revisión de las investigaciones actuales publicadas internacionalmente descartan las ventajas del uso de la aspirina como profilaxis primaria de la enfermedad cardiovascular: sin embargo, sigue proponiéndola como un medicamento muy útil en la profilaxis secundaria. Además de promover el uso de las estatinas como medicamento muy útil en la reducción el colesterol LDL, y profilaxis primaria de la enfermedad cardiovascular.

Referencias bibliográficas

1. Braña MF, del Río LA, Trives C, Salazar N. La verdadera historia de la Aspirina. In Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia. 2015[acceso: 14/01/2019];71(4). Disponible en: <http://analesranf.com/index.php/aranf/article/view/215>
2. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, Cricelli C, Darius H, Gorelick PB, *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[acceso: 14/01/2019];392:1036-46. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014067361831>
3. Group ASC, Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, *et al.* Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. N Engl J Med. 2018[acceso: 14/01/2019];379:1529-39. Disponible en: <https://insights.ovid.com/vascular-surgery/jvsu/2019/01/000/effects-aspirin-primary-prevention-persons/51/00005397>
4. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, Tonkin AM, Donnan GA, Nelson MR, *et al.* Effect of aspirin on cardiovascular events and bleeding in the healthy elderly. N Engl J Med. 2018[acceso: 14/01/2019];379:1509-18. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1805819>
5. Bibbins-Domingo K, U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer: Recommendation Statement. Ann Intern Med. 2016[acceso: 14/01/2019];164:836-45. Disponible en:

<https://annals.org/aim/fullarticle/2513179/aspirin-use-primary-prevention-cardiovascular-disease-colorectal-cancer-u-s>

6. 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[acceso: 14/01/2019];40:607-17. Disponible en: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/40/7/607/5250614>

7. Valgimigli M, Costa F, Lokhnygina Y, Clare RM, Wallentin L, Moliterno DJ, *et al*. Trade-off of myocardial infarction vs. bleeding types on mortality after acute coronary syndrome: lessons from the Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome (TRACER) randomized trial. *Eur Heart J*. 2017[acceso: 14/01/2019];38:804-10. Disponible en: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/38/11/804/2670140>

8. Castilla Guerra L, del Carmen Fernández Moreno M, de la Vega Sánchez JM, Jimenez DL. Evaluación del riesgo hemorrágico de la terapia antitrombótica en pacientes con ictus. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*. 2019[acceso: 14/01/2018]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0214916819300221>

9. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, *et al*. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009[acceso: 14/01/2019];373:1849-60. Disponible en: <https://europepmc.org/articles/pmc2715005>

10. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, *et al*. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European Heart Journal*. 2018[acceso: 14/01/2019];00:1-33. Disponible en: <https://academic.oup.com/eurheartj/advance-articleabstract/doi/10.1093/eurheartj/ehy462/5079081>

11. Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, *et al*. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*. 2016[acceso: 14/01/2019];388:2532-61. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673616313575>

12. Hennekens CH, Schuttenger N, Pfeffer MA. Prescription of Aspirin and Statins in Primary Prevention. *Primary Care: Clinics in Office Practice*. 2019[acceso: 14/01/2019];46(1):13-25. Disponible en: <https://www.primarycare.theclinics.com/article/S0095-4543%2818%2930092-7/abstract>

13. Bhatt DL, Fox K, Harrington RA, Leiter LA, Mehta SR, Simon T, *et al.* Rationale, Design, and Baseline Characteristics of THEMIS: Effect of Ticagrelor on Health Outcomes in Diabetes Mellitus Patients Intervention Study. *Clinical cardiology*. 2019[acceso: 14/01/2019]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/clc.23164>
14. Ikeda Y, Shimada K, Teramoto T, Uchiyama S, Yamazaki T, Oikawa S, *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[acceso: 14/01/2019];312:2510-20. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1936801?>
15. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, *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[acceso: 14/01/2019];351:1755-62. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673698>
16. Bowman L, Mafham M, Stevens W, Haynes R, Aung T, Chen F, *et al.* ASCEND: A Study of Cardiovascular Events in Diabetes: characteristics of a randomized trial of aspirin and of omega-3 fatty acid supplementation in 15,480 people with diabetes. *American heart Journal*. 2018[acceso: 14/01/2019];198:135-44. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002870317303927>
17. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, *et al.* Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2018[acceso: 14/01/2019]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1812792>
18. McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL, Lockery JE, Wolfe R, Reid CM, *et al.* Effect of aspirin on all-cause mortality in the healthy elderly. *New England Journal of Medicine*. 2018[acceso: 14/01/2019];379(16):1519-28. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa18>
19. Somuncu MU, Demir AR, Karakurt ST, Karakurt H, Karabag T. Desfecho Cardiovascular em Longo Prazo com Base na Capacidade de Resposta à Aspirina e ao Clopidogrel em Pacientes Jovens com Infarto do Miocárdio com Elevação do Segmento ST. *Arq Bras Cardiol*. 2019[acceso: 14/01/2019];112(2):138-46. Disponible en: <http://publicacoes.cardiol.br/portal/abc/portugues/2019/v11202/pdf/11202006.pdf>

Conflicto de intereses

El autor declara que no existe conflicto de intereses.