

# Actualización Médica Periódica

Número 98

www.ampmd.com

Julio 2009

## ARTICULO DEL MES

Dr. José Agustín Arguedas Quesada

### **ASPIRINA EN LA PREVENCIÓN PRIMARIA Y SECUNDARIA DE LA ENFERMEDAD VASCULAR: META-ANÁLISIS DE LOS DATOS INDIVIDUALES DE LOS PARTICIPANTES EN ESTUDIOS ALEATORIZADOS**

#### Referencia bibliográfica

Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-60.

#### Objetivo del artículo

La eficacia de la aspirina en la prevención secundaria de la enfermedad vascular ha sido establecida. Por el contrario, las evidencias no son tan concluyentes en la prevención primaria, debido fundamentalmente a que en este grupo los beneficios absolutos de la terapia son menores, y por lo tanto, la balanza entre los potenciales beneficios y riesgos no es tan clara.

Aunque varios meta-análisis previos han tratado de evaluar esta situación, los resultados han tenido algunas limitaciones metodológicas. El objetivo del estudio que se resume fue entonces tratar de resolver esas inquietudes mediante un meta-análisis elaborado no con los resultados globales de varios ensayos controlados y aleatorizados, sino con los datos de individuales de cada uno de los pacientes incluidos en esos estudios.

#### Características del estudio

Meta-análisis de estudios clínicos controlados y aleatorizados, que hayan evaluado la eficacia de la aspirina, en comparación con placebo, para prevenir los eventos cardiovasculares mayores en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular, es decir, en los pacientes sin historia de enfermedad vascular clínicamente manifiesta al momento de ingresar al estudio; se requería un seguimiento mínimo de 2 años. Se

podieron identificar 6 de esos estudios, y se tuvo acceso a los datos individuales de cada uno de los pacientes incluidos.

Con el fin de comparar la magnitud de los resultados, se realizó un meta-análisis similar incluyendo los estudios que evaluaran la eficacia de la aspirina contra placebo en la prevención secundaria, es decir, en los pacientes que ya tenían enfermedad aterosclerótica clínicamente manifiesta por infarto de miocardio, accidente vascular cerebral o isquemia cerebral transitoria. Se incluyeron 16 ensayos aleatorizados para los cuales se contaba con los datos individuales de cada paciente desde el reporte de ATT (Antithrombotic Trialists' Collaboration) del año 2002.

Las comparaciones se realizaron de acuerdo con el método de intención de tratar y tomaron en cuenta el primer evento ocurrido durante el período de seguimiento de los estudios. Los principales puntos a evaluar eran los eventos vasculares serios, definidos como infarto de miocardio, accidente vascular cerebral o muerte por causa vascular (incluyendo muerte súbita, embolismo pulmonar, hemorragia y, para los estudios de prevención secundaria, muerte por causa desconocida); evento coronario mayor (infarto de miocardio, muerte coronaria o muerte súbita); cualquier accidente vascular cerebral (hemorrágico o isquémico); muerte por cualquier causa; y sangrado extracraneal mayor (principalmente gastrointestinal y generalmente definido como sangrado que requiere transfusión u ocasiona la muerte).

## **Resultados y conclusiones**

Los principales resultados se resumen a continuación y se mencionan en el cuadro 1.

Los 6 estudios de prevención primaria comprendieron un total de más de 95000 individuos, para 660.000 años-paciente, en los cuales ocurrieron 3554 eventos vasculares serios. La incidencia de dichos eventos fue de 0.51% por año en el grupo tratado con aspirina, y de 0.57% en el grupo tratado con placebo, lo que representa una reducción estadísticamente significativa de 12% en el riesgo relativo, pero de sólo 0.07% por año en el riesgo absoluto. La reducción proporcional fue similar en los hombres y en las mujeres, y no varió significativamente entre los grupos que tenían un riesgo estimado de enfermedad coronaria a 5 años menor de 2.5%, entre 2.5 y 5%, entre 5 y 10%, o mayor de 10%. La edad fue el predictor más importante de riesgo.

En los estudios de prevención primaria, la aspirina se asoció con una reducción significativa de 18% en el riesgo relativo de eventos coronarios mayores, pero de sólo 0.06% por año en el riesgo absoluto. La mayoría de esa reducción se debió a una menor incidencia de infarto de miocardio no fatal (0.18% vs 0.23% anual), sin reducción clara en la mortalidad.

Tanto para el total de los eventos vasculares serios como para los eventos coronarios mayores, la reducción proporcional fue similar en los estudios de prevención primaria o secundaria, pero en términos absolutos el beneficio fue mucho mayor (un orden de magnitud) en los casos de prevención secundaria.

**Cuadro # 1****Principales resultados del meta-análisis de aspirina en prevención cardiovascular primaria y secundaria**

Evento	Eventos por año en los estudios de prevención primaria		Riesgo relativo (IC 95%) Aspirina vs control		Diferencia absoluta (% por año)	
	Aspirina (%)	Control (%)	Prevención primaria	Prevención secundaria	Prevención primaria	Prevención secundaria
Cualquier evento vascular serio	0.51	0.57	0.88 (0.82-0.94)	0.81 (0.75-0.87)	-0.07	-1.49
Cualquier evento coronario mayor	0.28	0.34	0.82 (0.75-0.90)	0.80 (0.73-0.88)	-0.06	-1.00
Enfermedad coronaria mortal	0.11	0.12	0.95 (0.82-1.10)	0.87 (0.78-0.98)	NS*	-0.34
Infarto de miocardio no fatal	0.18	0.23	0.77 (0.69-0.86)	0.69 (0.60-0.80)	-0.05	-0.66
Cualquier accidente vascular cerebral (AVC)	0.20	0.21	0.95 (0.85-1.06)	0.81 (0.71-0.92)	NS	-0.46
AVC no fatal	0.17	0.18	0.92 (0.79-1.07)		NS	
AVC fatal	0.04	0.03	1.21 (0.84-1.74)		NS	
AVC hemorrágico	0.04	0.03	1.32 (1.00-1.75)	1.67 (0.97-2.90)	0.01	
AVC isquémico	0.10	0.11	0.86 (0.74-1.00)	0.78 (0.61-0.99)	-0.02	
AVC de causa desconocida	0.07	0.07	0.97 (0.80-1.18)	0.77 (0.66-0.91)	NS	
Muerte por causas vasculares	0.19	0.19	0.97 (0.87-1.09)	0.91 (0.82-1.00)	NS	-0.29
Sangrado extracraneal mayor	0.10	0.06	1.54 (1.30-1.82)	2.69 (1.25-5.76)	0.03	

\*NS= no significativa

La aspirina pareció incrementar la incidencia de accidente vascular cerebral hemorrágico tanto en los estudios de prevención primaria ( $p=0.05$ ) como en los de prevención secundaria ( $p=0.07$ ), y alcanzó clara significancia estadística al combinar ambos tipos de estudios ( $p=0.01$ ). Al contrario, la aspirina redujo la incidencia de accidente cerebral isquémico en ambos tipos de estudios ( $p=0.05$  en prevención primaria,  $p=0.04$  en prevención secundaria,  $p=0.005$  cuando se analizaron juntos). Para los casos de accidente vascular cerebral de causa conocida, la proporción de accidentes hemorrágicos fue mayor en los estudios de prevención primaria (23% vs 15%).

En los estudios de prevención primaria, la aspirina no tuvo un efecto neto sobre los accidentes vasculares cerebrales de causa conocida (hemorrágico más isquémico), sobre los accidentes de causa desconocida, ni sobre el total de accidentes cerebrovasculares. Sin embargo, en los estudios de prevención secundaria (en los cuales una menor proporción de los eventos fueron hemorrágicos), la aspirina redujo significativamente el total de todos los accidentes cerebrovasculares.

Si se restringe el análisis a los accidentes vasculares cerebrales fatales en los estudios de prevención primaria, hay una tendencia no significativa hacia un aumento de la mortalidad con aspirina ( $p=0.18$ ).

En los estudios de prevención primaria la aspirina no redujo la mortalidad por causas vasculares, por causas no vasculares, ni la mortalidad total. Por el contrario, en los estudios de prevención secundaria la aspirina pareció reducir la mortalidad por causas vasculares ( $p=0.06$ ), pero no la mortalidad por otras causas ( $p=0.2$ ), brindando una reducción del 10% en la mortalidad total ( $p=0.02$ ).

En los estudios de prevención primaria la aspirina aumentó más de 50% el riesgo relativo de un sangrado mayor a nivel gastrointestinal, o extracraneal en general ( $p < 0.0001$ ), para un aumento absoluto de 0.03% por año. Este exceso fue principalmente debido a sangrados no fatales. Aunque la falta de reporte de las cifras de sangrado mayor en los estudios de prevención secundaria no permitió realizar un análisis completo, se detectó también en ellos un aumento significativo en los tratados con aspirina ( $p=0.01$ ).

La incidencia absoluta anual de eventos vasculares y de sangrado mayores extracraneales varió sustancialmente entre los participantes en los estudios de prevención primaria. Un estudio de regresión identificó que la edad, el sexo masculino, la diabetes, el fumado, y la presión arterial media se asociaban cada uno con cerca del doble de aumento en el riesgo de sufrir eventos coronarios mayores, mientras que el colesterol total y el índice de masa corporal se asociaban de una forma más débil (cuadro 2). Los principales factores de riesgo para eventos coronarios también se asociaron con el riesgo de eventos hemorrágicos, aunque las asociaciones fueron un poco más débiles para sangrado que para los eventos oclusivos.

## Cuadro # 2

### Relación entre los factores de riesgo y algunos eventos en las personas sin enfermedad vascular conocida en los estudios de prevención primaria

Factor	Evento coronario mayor	AVC probablemente isquémico	AVC hemorrágico	Sangrado extracraneano mayor
Edad (por década)	1.84	2.46	1.59	2.15
Sexo masculino	2.43	1.44	1.11	1.99
Diabetes mellitus	2.66	2.06	1.74	1.55
Fumador activo	2.05	2.00	2.18	1.56
Presión arterial media (por 20 mm Hg)	1.73	2.00	2.18	1.32
Colesterol (por 1 mmol/L)	1.18	1.02	0.90	0.99
Índice de masa corporal (por 5 Kg/m <sup>2</sup> )	1.09	1.06	0.85	1.24

Los autores concluyen que, en la prevención primaria, el valor de la aspirina es incierto, ya que la reducción en los eventos oclusivos debe contrarrestarse contra cualquier aumento en los sangrados mayores.

### Comentario

Uno de los postulados básicos en farmacoterapia, y especialmente para medidas terapéuticas en individuos sin enfermedad manifiesta, es que las recomendaciones son válidas en tanto que los potenciales beneficios superen en magnitud a los posibles inconvenientes derivados de esa intervención. Bajo esa perspectiva, el uso de la aspirina como parte de la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular, es decir en los sujetos que tienen factores de riesgo pero que no han tenido aún manifestaciones clínicas de la enfermedad, ha sido motivo de muchos análisis en los años recientes, porque ha existido controversia sobre la relación entre los potenciales beneficios (reducción de la mortalidad por causas cardiovasculares, reducción de los eventos tromboticos coronarios y los eventos vasculares cerebrales no fatales) y los riesgos que esa estrategia puede provocar (sangrado digestivo y sangrado intracerebral).

Tratando de resolver esa problemática, algunas guías de manejo recientes han indicado la conveniencia de estimar en cada caso en particular los posibles riesgos y beneficios. Así por ejemplo, en los lineamientos recientemente publicados por la U.S. Preventive Services Task Force, se sugiere considerar el uso de aspirina como prevención primaria en los varones mayores de 45 años que tengan un riesgo significativo de sufrir un infarto de miocardio, y en las mujeres mayores de 55 años que tengan un riesgo significativo de sufrir un accidente vascular cerebral, además de tener un bajo riesgo de presentar un sangrado digestivo.

Sin embargo, el nuevo meta-análisis que se ha resumido aporta información adicional que puede variar las futuras guías de manejo. Antes de comentar los resultados es importante mencionar que, a diferencia de los meta-análisis previos, este tuvo la gran ventaja metodológica de contar con los datos individuales de cada uno de los más de 95000 sujetos incluidos en 6 estudios de prevención primaria, lo que permitió a los autores obtener

información detallada sobre algunos aspectos que no pudieron ser evaluados en los meta-análisis previos.

En resumen, el meta-análisis mostró que en los estudios de prevención primaria el uso de aspirina se asoció con una reducción relativa de 12% en el riesgo global de tener un evento vascular serio en comparación con placebo; esa reducción fue debida básicamente a una menor incidencia de infarto de miocardio no fatal, ya que no se modificó la incidencia de accidente vascular cerebral ni la mortalidad. Sin embargo, si se analiza en números absolutos para tener una mejor perspectiva del impacto real de esa estrategia, la reducción fue de sólo 0.06% por año, lo que significa que se debe tratar a unos 1500 pacientes durante un año para prevenir un evento.

Al mismo tiempo, el uso de aspirina en prevención primaria se asoció con un aumento en el riesgo de accidente vascular cerebral hemorrágico y de sangrado mayor a nivel digestivo o extracraneal. En términos absolutos, el aumento del riesgo de complicaciones hemorrágicas serias fue aproximadamente de 0.4%.

Por otra parte, los autores del meta-análisis hacen la observación de que los estudios incluidos fueron llevados a cabo antes de que se implementara el uso extenso de las estatinas. Dada la reducción del riesgo cardiovascular derivada del uso de las estatinas, los autores proponen entonces que el beneficio real de agregar aspirina a la terapia de prevención primaria en la actualidad tendría un impacto todavía menor, estimado en cerca de la mitad de los resultados obtenidos en el meta-análisis.

Si se combinan los datos anteriores se puede concluir que, con el uso de aspirina en prevención primaria, la magnitud del descenso en la incidencia de los eventos cardiovasculares trombóticos es pequeña, y cuantitativamente es similar al aumento en las complicaciones hemorrágicas, por lo que su uso no sería recomendado como estrategia general.

No obstante, queda todavía el hecho de que las implicaciones y las secuelas a largo plazo de un evento cardiovascular trombótico pueden tener un impacto clínico muy distinto a las de un episodio de sangrado, lo cual puede tener trascendencia clínica al considerar la pertinencia de administrar aspirina como prevención primaria en algunos casos especiales.

Finalmente, la utilidad práctica de la estrategia clínica recomendada en la actualidad de estimar el riesgo de sufrir un evento trombótico y el riesgo de un evento hemorrágico en los hombres mayores de 45 años y en las mujeres mayores de 55 años, con el fin de sopesar los eventuales riesgo y beneficios de la terapia con aspirina, se ve limitada por el hallazgo de que ambas condiciones comparten los mismos factores de riesgo y, por lo tanto, los sujetos que teóricamente tendrían mayor probabilidad estadística de beneficiarse con el uso de aspirina tendrían también un riesgo aumentado de sangrado.

La utilidad generalizada de la aspirina como prevención secundaria sigue siendo válida. Por el contrario, a pesar de muchas investigaciones, su utilidad en la prevención primaria sigue siendo debatida, debido, al menos en parte, a que bajo ese término se engloba a pacientes con características clínicas muy distintas; los resultados del meta-análisis que se comenta no permiten identificar subgrupos de la población en quienes esta práctica podría ser útil. Los estudios farmacoeconómicos también tendrán que brindar su aporte en términos de costo y beneficio para diversos grupos de la población.

Pero lo más importante de toda esta situación es que a través de una verdadera medicina basada en evidencias se puede cuestionar la validez de una práctica que ha sido ampliamente utilizada en la medicina clínica durante muchos años, y señalar la urgencia de que se aclare esta controversia que incide sobre muchos millones de individuos alrededor del mundo.

La pregunta inevitable es entonces, ¿cuántas otras prácticas clínicas habituales no estarán respaldadas por evidencias sólidas en términos de riesgos y beneficios reales para los pacientes?

### **Bibliografía complementaria**

1. Algra A, Greving JP. Aspirin in primary prevention: sex and baseline risk matter. *Lancet* 2009;373:1821-2.
2. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
3. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men. A sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:306-13.
4. Buse JM, Ginsberg HN, Bakris GL, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus. A scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation* 2007;115:114-26.
5. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, et al. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/ American Stroke Association Stroke Council. *Stroke* 2006;37:1583-633.
6. JBS 2: Joint British Societies' guidelines on prevention of cardiovascular disease in clinical practice. *Heart* 2005;91(suppl 5):v1-v52.
7. Mehta SR. Aspirin for prevention and treatment of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2009;150:414-6.
8. Mosca L. Aspirin chemoprevention: one size does not fit all. *Circulation* 2008;117:2844-6.
9. Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, et al, for the Expert Panel/Writing Group. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *Circulation* 2007;115:1481-501.
10. Ridker PM, Cook NR, LEE IM, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Eng J Med* 2005;352:1293-304.
11. Smith SC, Allen J, Blair SN, et al. AHA/ACC Guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update. *Circulation* 2006;113:2362-72.
12. U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009;150:396-404.
13. Wolff T, Miller T, Ko S. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009;150:405-10.

### **Palabras claves**

aspirina prevención cardiopatía infarto antiagregantes plaquetarios antiplaquetarios  
antitrombóticos cardiología neurología

### **Autoevaluación**

1- Si se comparan los resultados de este meta-análisis en cuanto al total de eventos cardiovasculares serios:

- a. en términos absolutos la reducción del riesgo con aspirina es mayor en la prevención primaria que en la secundaria
- b. en términos relativos, la reducción del riesgo con aspirina es mucho mayor en la prevención primaria que en la prevención secundaria
- c. en términos absolutos la reducción del riesgo con aspirina es mayor en la prevención secundaria que en la primaria
- d. en términos absolutos, la reducción del riesgo con aspirina es similar en la prevención primaria y en la prevención secundaria
- e. ninguna es correcta

2- En este meta-análisis, la reducción de los eventos cardiovasculares serios fue especialmente importante en:

- a. los hombres
- b. los sujetos menores de 45 años
- c. las mujeres
- d. los sujetos entre 45 y 75 años
- e. ninguna es correcta

3- De acuerdo con los resultados de este meta-análisis, el uso de aspirina en la prevención primaria de los eventos cardiovasculares mayores se asocia con una reducción del riesgo absoluto de:

- a. Menos de 0.1% por año
- b. Entre 2 y 3% por año
- c. Entre 3 y 5% por año
- d. Entre 5 y 10% por año
- e. Más de 10% por año

4- En los estudios de prevención primaria el aumento en la incidencia de sangrados serios asociado al uso de aspirina fue:

- a. 10 veces menor que la reducción de los eventos cardiovasculares trombóticos serios
- b. Aproximadamente la mitad que la reducción de los eventos cardiovasculares trombóticos serios
- c. Aproximadamente el doble que la reducción de los eventos cardiovasculares trombóticos serios
- d. 10 veces mayor que la reducción de los eventos cardiovasculares trombóticos serios
- e. Ninguna es correcta

5- El riesgo de un sangrado mayor con el uso de aspirina se asoció a:

- a. La edad
- b. La presencia de diabetes
- c. El tabaquismo
- d. La presión arterial
- e. Todas son correctas

### Respuestas correctas

- 1- c
- 2- e
- 3- a
- 4- b
- 5- e

