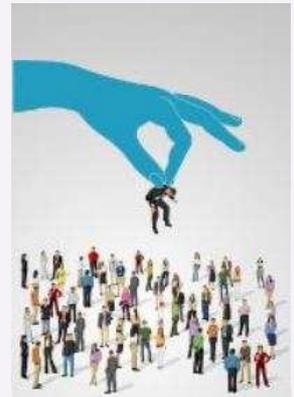


Antiagregación en prevención primaria ¿En qué pacientes es beneficiosa?

Pronunciamento de la FDA sobre la antiagregación en prevención primaria

- Recientemente la **Food and Drug Administration (FDA)**¹ ha evaluado la evidencia sobre el beneficio-riesgo de la antiagregación con ácido acetilsalicílico (AAS) en la prevención primaria cardiovascular (PPCV), es decir, en personas sanas y considera que la evidencia no apoya su uso. El anuncio se produce tras denegar² la petición de autorización de indicación para el uso de AAS en PPCV.
- Según la FDA, tras las evidencias consultadas no hay argumentos que avalen suficientemente el uso de AAS en PPCV, debido a los graves riesgos asociados con su uso, incluyendo un aumento de hemorragias digestivas y cerebrales. El perfil beneficio-riesgo encontrado por la FDA no apoya el uso generalizado del uso de AAS para PPCV, ya que se observa un beneficio similar al riesgo de hemorragias tras el uso de la misma en dichos pacientes.
- Sin embargo, en **prevención secundaria de eventos CV, la FDA sí recomienda la antiagregación**, porque en este caso los beneficios en la prevención de un segundo evento superan a los riesgos.



Evolución de las recomendaciones de antiagregación en prevención primaria por parte de sociedades y otros organismos

En **2007**, la **ADA** (American Diabetes Association)³ establece las siguientes recomendaciones sobre la antiagregación con AAS (75-162 mg/d) en prevención primaria:

- **Recomendada** en pacientes con DM (diabetes mellitus) tipo 1 o 2, > 40 años, con factores de riesgo adicionales (historia de enfermedad cardiovascular (ECV), hipertensión arterial, hábito tabáquico, dislipidemia, o albuminuria);
- **A valorar** en pacientes de 30-40 años, con la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular (FRCV).

Posteriormente, The U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) (**2009**)⁴ **recomendó** el uso de AAS en prevención de ECV en:

- hombres de 45-79 años,
- y en mujeres de 55-79 años de edad, independientemente de si tenía o no diabetes.

Pero **no recomendaba** el uso de AAS en:

- mujeres y hombres ≥ 80 años de edad,
- mujeres < 55 años en prevención de ictus,
- hombres < 55 años en prevención de infarto agudo de miocardio (IAM)

Respecto a los **pacientes con diabetes**, en el año **2010** las Sociedades **ADA, AHA y AAFP** (American Academy of Family Physicians)⁵ **recomiendan el uso de AAS** a dosis bajas (75-162 mg/día) en:

- Adultos diabéticos, sin antecedentes de enfermedad vascular, que presentan un RCV > 10%, a 10 años, y que no tengan aumento del riesgo de hemorragias (sin antecedentes de hemorragia G-I o de úlcus péptico, y que no esté tomando otros medicamentos que incrementen el riesgo de hemorragia).
- Adultos con diabetes que tengan riesgo aumentado de eventos CV: hombres > 50 años y mujeres > 60 años, y con al menos 1 factor de riesgo importante adicional (tabaquismo, HTA, dislipidemia, albuminuria, o historia familiar de enfermedad CV).

- Adultos diabéticos con un riesgo intermedio de eventos CV (pacientes más jóvenes con al menos un factor de riesgo, pacientes de edad avanzada sin factores de riesgo, o pacientes con un riesgo a 10 años de 5-10%).

Estas Sociedades no recomiendan el uso de AAS en:

- Adultos diabéticos que tienen bajo RCV: hombres < 50 años y mujeres < 60 años, sin factores de riesgo importantes adicionales.

En 2014, la **American Diabetes Association (ADA, 2014)**⁶ (diferencia el nivel del riesgo de los diabéticos en alto, bajo e intermedio) establece las siguientes recomendaciones de **antiagregación** a dosis bajas (AAS: 75-162 mg/d):

- **Recomendado** en diabéticos tipo 1 o 2 con **RCV aumentado**, según tablas de Framingham (riesgo a 10 años $\geq 10\%$): **hombres > 50 años o mujeres > 60 años** de edad, que tienen al menos un factor de riesgo adicional importante (historia familiar de ECV, HTA, hábito tabáquico, dislipidemia, o albuminuria). (**Recomendación tipo C**).
- **A valorar** en los que presentan un riesgo intermedio, en hombres > 50 años y mujeres > 60 años con múltiples FRCV (RCV 5-10%, a 10 años). En estos pacientes es el juicio clínico el que debe prevalecer para la decisión de antiagregar al paciente.
- **No recomendado** en los pacientes diabéticos de bajo RCV (RCV <5% a 10 años): hombres < 50 años y mujeres < 60 años sin FRCV (**Recomendación tipo C**),

Diferencias en los criterios de antiagregación en PP establecidos por la ADA a lo largo del tiempo:

- Requisito: la edad ya no es un requisito suficiente para antiagregar a pacientes con diabetes en prevención primaria. Es necesario tener otros factores de RCV.
- Cuantificación del RCV: En el 2010 ya se especificaba que el RCV para la antiagregación debía ser > 10% a 10 años (anteriormente se incluían a los pacientes con factores de RCV, sin especificar exactamente dicho riesgo).

La recomendación actual sigue siendo una recomendación C. La recomendación previa empezó siendo A, pero en el 2009 ya pasó a ser tipo C.

Ojo de Markov nº 21 de 2010

Ya se apuntó en 2010 en el Ojo de Markov⁷ nº 21, que la antiagregación en prevención primaria en pacientes diabéticos era un tema muy controvertido, concluyendo que es indispensable identificar correctamente los pacientes en los que el perfil beneficio-riesgo de la antiagregación sea favorable. La ADA ha ido cambiando sus recomendaciones a lo largo de los años en relación a la antiagregación con los pacientes diabéticos según tengan éstos un riesgo alto, bajo o intermedio CV.

Estudios y metanálisis de antiagregación (1988-2005)

Según el estudio de Patrono⁸, al igual que sucede con otras estrategias de prevención cardiovascular, los efectos beneficiosos absolutos del AAS (medidos como número de eventos vasculares que se puede prevenir tratando a 1.000 pacientes durante 1 año), son proporcionales o muestran una relación lineal con el riesgo cardiovascular subyacente de los pacientes (figura 1). Se representan en el gráfico los datos de ensayos sobre ácido acetilsalicílico controlados con placebo en diferentes contextos clínicos.

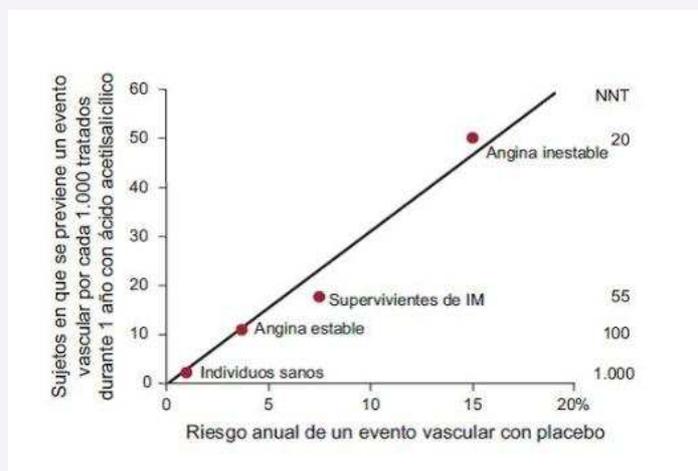


figura 1.- datos de ensayos sobre ácido acetilsalicílico controlados con placebo en diferentes contextos clínicos IM: infarto de miocardio; NNT: número de pacientes que es necesario. Fuente: Patrono (Rev Esp Cardiol. 2013;66:251-254)

Se mide para cada categoría de pacientes el beneficio en la prevención de dichos eventos vasculares relevantes en relación con el riesgo basal absoluto de sufrir un evento vascular. El NNT expresa el número de pacientes que es necesario tratar para prevenir 1 evento clínico.

Por otro lado, también se valoraron los beneficios y los riesgos de la antiagregación en función del riesgo de eventos vasculares, a partir de los resultados de los 7 estudios analizados. En los pacientes con riesgo alto, los beneficios compensan claramente el riesgo de complicaciones de hemorragias mayores y en los de bajo riesgo, el número de eventos vasculares evitados parece que es igual al número de hemorragias mayores causadas por AAS (figura 2).

Según estos resultados, no hay duda de los beneficios netos de antiagregar en pacientes con riesgo basal elevado; sin embargo hay una zona de riesgo intermedio, en la que se precisan nuevos ensayos⁸.

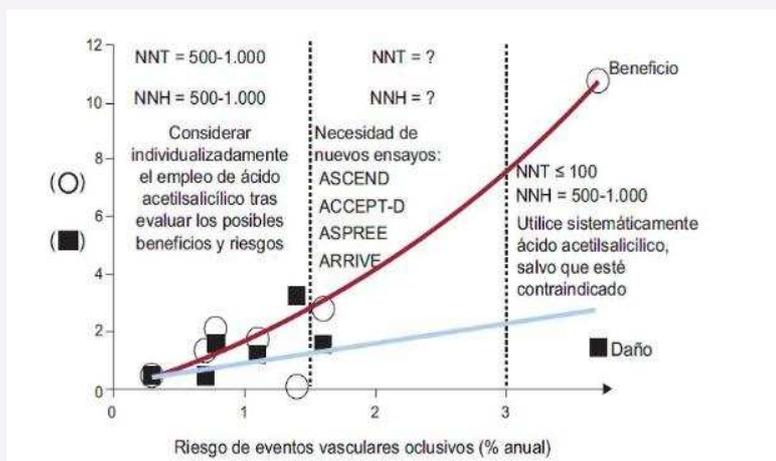


figura 2.- beneficios y riesgos del ácido acetilsalicílico en dosis bajas en 6 ECA de prevención primaria y uno en angina estable crónica. Se representa gráficamente el número de eventos vasculares evitados (círculos) y el de episodios de hemorragia mayor (cuadrados) por cada 1.000 pacientes tratados con AAS/año. Se indican también el número de pacientes que es necesario tratar (NNT) y el número necesario para causar daño (NNH) calculados. Fuente: Patrono (Rev Esp Cardiol. 2013;66:251-254)

Según Patrono⁸, en estudios observacionales de gran tamaño muestral, el AAS a dosis bajas aumenta aproximadamente el doble el riesgo de aparición de hemorragias extracraneales mayores, sobre todo las hemorragias digestivas altas.

En el metaanálisis antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration⁹, se valoraron eventos vasculares graves (IAM, ictus, o muerte vascular) y las hemorragias mayores en 6 ECA de prevención primaria (n=95.000, de bajo RCV) y 16 ECA de prevención secundaria (n=17.000 pacientes de alto riesgo). Los estudios de prevención primaria (PHS, BDT, TPT, HOT, PPP; WHS)¹⁰⁻¹⁵ proporcionaron un 12% adicional de reducción en los eventos vasculares de AAS frente al grupo control al año (0,51% vs 0,57% ; p<0,0001), debido principalmente a la reducción de IAM (0,18% vs 0,23%; p<0,0001); sin embargo, el efecto neto en ictus, ictus hemorrágicos u otros ictus no fue significativo. Tampoco hubo diferencias entre ambos grupos de tratamiento en las muertes vasculares. Por otro lado, se incrementaron las hemorragias mayores gastro-intestinales y las extracraneales (0,10% vs 0,07%; RR: 1,54; p<0,0001).



Otros ensayos en pacientes de alto riesgo

En diabéticos: En dos ECA (POPADAD y J-PAD)^{16,17}, en pacientes diabéticos, se estudió el efecto del uso de AAS para prevención primaria CV. Ninguno de los dos ensayos mostró que bajas dosis de aspirina (81-100 mg/día) redujeran el riesgo de eventos cardiovasculares. Existen otros estudios^{18,19}, aunque de baja potencia, con resultados negativos y consistentes con el metaanálisis ATT⁹, uno con 5.000 pacientes diabéticos y otro, un metaanálisis más reciente de 7 estudios con 11.618 pacientes diabéticos²⁰.

Nuevos ensayos de antiagregación

Se está a la espera de los resultados de varios ensayos que pueden proporcionar información adicional sobre la antiagregación en prevención de eventos CV:

- **ASCEND** (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes)²¹, (n= 10.000 pacientes con RCV aumentado con diabetes, se completará en 2017.
- **ACCEPT-D** (Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes) (n=5.100)²², estudio de prevención primaria de AAS y simvastatina en pacientes con diabetes; se completará en 2015.
- **ASPREE** (Aspirin in Reducing Events in the Elderly)²³ (n=15000), en pacientes de edad avanzada; finalizará en agosto de 2016.
- **ARRIVE** (Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events)²⁴ (n=12.000) en pacientes con varios factores de riesgo que no incluyen la diabetes; se completará en mayo de 2015.
- **JPPP** (Japanese Primary Prevention Project)²⁵, en pacientes mayores con uno o más factores de riesgo. Se ha iniciado en octubre de 2013.

BIBLIOGRAFÍA

1. U.S. Food and Drug Administration (FDA) Protecting and Promoting **Your** Health. Use of Aspirin for Primary Prevention of Heart Attack and Stroke (05/02/2014). Disponible en: <http://www.fda.gov/drugs/resourcesforyou/consumers/ucm390574.htm#secondary>
2. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Regulations.gov. Citizen Petition Denial Response from FDA to Bayer (Mayo/20149 Healthcare, LLC. Disponible en: <http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=FDA-1977-N-0018-0101>
3. Position Statement. Standards of Medical Care in Diabetes. 2007 Diabetes Care. 30; suplemento 1:S4-S41. Disponible en: <http://www.care.diabetesjournals.org>
4. U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin for the Prevention of Cardiovascular Disease: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Ann Intern Med. 2009;150: 396-404.
5. ADA Position Statement. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes. A position statement of the American Diabetes association, a scientific statement of the American Heart Association, and an expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation. Diabetes Care. 2010. N° 6. 33:1395-1402. Disponible en: <http://care.diabetesjournals.org/>
6. Position Statement. Standards of Medical Care in Diabetes. 2014 Diabetes Care. 2014;37; suplemento 1:S14-S80. DOI: 10.2337/dc14-S014. Disponible en: <http://www.care.diabetesjournals.org>
7. Ojo de Markov N° 21. Antiagregación y Diabetes. La evolución de las recomendaciones de la ADA. 2010. Disponible en: <http://www.saludcastillayleon.es/portalmedicamento/es/cim-sacyl/numeros-antiguos-ano-2013>
8. Patrono C. El ácido acetilsalicílico continúa siendo objeto de investigación y debate 115 años después de su síntesis. Rev Esp Cardiol. 2013;66:251-4.
9. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet. 2009;373:1849-60.
10. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. N Engl J Med. 1989;321:129-35.
11. Peto R, Gray R, Collins R, Wheatley K, Hennekens C, Jamrozik K, et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. BMJ. 1988;296:313-6.
12. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. Lancet. 1998;351:233-41.
13. 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. Lancet. 1998;351:1755-62.
14. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. Lancet. 2001;357:89-95.
15. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. N Engl J Med. 2005;352:1293-304.
16. Belch J, MacCuish A, Campbell I, et al. The Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Study Group; Diabetes Registry Group; Royal College of Physicians Edinburgh. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. BMJ 2008;337:a1840.
17. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. JAMA 2008;300:2134-2141.
18. Hiatt RW. Aspirin for prevention of cardiovascular events. BMJ 2008;337: a 1806
19. Nicolucci A. Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Diabetes. JAMA.2008;300:2180.
20. Chunyu Zhang et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients with diabetes. A meta-analysis. Diabetic Research and Clinic Practice. 2010;87:211-18.

21. A Study of Cardiovascular Events in Diabetes (ASCEND) Study. 2008. <http://www.ctsu.ox.ac.uk/ascend/>
22. De Berardis G, Sacco M, Evangelista V. Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trials in Diabetes (ACCEPT-D): design of a randomized study of the efficacy of low-dose aspirin in the prevention of cardiovascular events in subjects with diabetes mellitus treated with statins. *Trials* 2007;8:21.
23. Nelson MR, Reid CM, Beilin LJ. Rationale for a trial of low-dose aspirin for the primary prevention of major adverse cardiovascular events and vascular dementia in the elderly. *Aspirin in Reducing Events in the Elderly (ASPREE)*. *Drugs Aging* 2003;20:897–903.
24. Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events (ARRIVE) Study. 2008. <http://www.arrivestudy.com/EN/study.cfm>
25. Teramoto T, MD, Shimada K, Chiyama S, et al. Rationale, design, and baseline data of the Japanese Primary Prevention Project (JPPP)—A randomized, open-label, controlled trial of aspirin versus no aspirin in patients with multiple risk factors for vascular events. *Am Heart J* 2010;159:361-9.e4.

AUTORES:

M^a Rosa Miranda Hidalgo, Judit Ceruelo Bermejo - Dirección Técnica de Farmacia