



## ACTUALIZACIÓN TERAPÉUTICA

# Ácido acetilsalicílico y prevención primaria cardiovascular en ancianos

## Aspirin and primary prevention of cardiovascular diseases in the elderly

Marcela Manríquez\* y Antonio Vallano

Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de Bellvitge, Universidad de Barcelona, IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

Los accidentes cerebrovasculares y la cardiopatía isquémica son una de las principales causas de mortalidad y de incapacidad crónica en las personas de edad avanzada<sup>1</sup>. El tratamiento antiagregante con ácido acetilsalicílico (AAS) es el tratamiento de referencia en la prevención secundaria de los acontecimientos cardiovasculares en los pacientes que ya han presentado un acontecimiento cardiovascular previo<sup>2</sup>. Sin embargo, el uso de AAS en los pacientes con factores de riesgo pero sin enfermedad cardiovascular establecida —prevención primaria— ha sido motivo de controversia en los últimos años. El posible beneficio del tratamiento con AAS debe ser balanceado con el incremento del riesgo de efectos indeseados, sobre todo en los pacientes de edad avanzada.

### Beneficios del tratamiento

Se dispone de los resultados de seis grandes ensayos clínicos que han evaluado la eficacia y la toxicidad del uso de AAS en distintas dosis (de 75 a 500 mg diarios) y pautas (diaria o a días alternos) para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular<sup>3–8</sup>. Si nos fijamos en la edad de los participantes, observamos que la mayoría de los individuos incluidos en estos ensayos clínicos tenían una edad media de entre 50 y 60 años y factores de riesgo cardiovascular (hábito tabáquico, hipertensión, diabetes mellitus, hipercolesterolemia). En el ensayo British Doctors Study (BDS), con 5.139 hombres participantes, alrededor del 39% de los participantes tenía edades de 60 a 69 años y alrededor del 14% tenía de 70 a 79 años<sup>3</sup>. En el ensayo US Physicians Health Study (PHS), un 53% de los 22.071 hombres participantes tenía edades de entre 61 y 73 años<sup>4</sup>. En el ensayo Thrombosis Prevention Trial (TPT) no se incluyó a individuos con edades superiores a los 69 años<sup>5</sup>. En el ensayo Hypertension Optimal Treatment Trial (HOT) participaron 18.790 sujetos de ambos sexos con edades entre 50 y 80 años, y la edad media fue de 61 años<sup>6</sup>. En el ensayo Primary Prevention Project (PPP), con 4.495 participantes de ambos sexos, un 45% tenía edades de 60 a 69 años, un 24% de 70 a 79 años, y un 3% de 80 a 94 años<sup>7</sup>. En el

ensayo Women's Health Study (WHS), con 39.876 mujeres participantes, un 10% fueron mayores de 64 años<sup>8</sup>.

En un metaanálisis que analizó los resultados agrupados de cinco de estos ensayos —datos de más de 50.000 sujetos—, el tratamiento con AAS se asoció con una reducción del riesgo de presentar la variable combinada de infarto agudo de miocardio (IAM) no mortal y muerte de origen coronario (riesgo relativo [RR] = 0,72, intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,60–0,87)<sup>9</sup>. En cambio, no redujo la mortalidad total (RR = 0,93; IC del 95%: 0,84–1,02) y aumentó el riesgo de hemorragia gastrointestinal (RR = 1,7; IC del 95%: 1,4–2,1) y el de ictus y/o hemorragia intracraneal (RR = 1,4; IC del 95%: 0,9–2,0) aunque para esta última variable las diferencias no llegaron a ser estadísticamente significativas. En el análisis agrupado, el tratamiento con AAS no redujo el riesgo de ictus global (RR = 1,02; IC del 95%: 0,85–1,23)<sup>9</sup>. A partir de estos resultados, los autores calcularon la relación beneficio-riesgo de la prevención primaria con dosis bajas de AAS para pacientes con distintos niveles de riesgo coronario. En los pacientes con un riesgo moderado de un 10% a los diez años en la escala de Framingham, el tratamiento con AAS prevendría 14 acontecimientos cardiovasculares (IAM no mortal o muertes coronarias), en los pacientes con un riesgo de un 6% a los diez años se prevendrían 8, y en aquéllos con un riesgo coronario bajo, de un 2% a los 10 años, se prevendrían 3 acontecimientos cardiovasculares por cada 1.000 pacientes tratados durante cinco años. Por otro lado, se estimó un exceso de riesgo de 1 ictus hemorrágico y de 3 hemorragias gastrointestinales, independientemente del riesgo coronario<sup>9</sup>. Sin embargo, la información sobre los resultados de la prevención primaria con AAS en los pacientes de edad avanzada es escasa. En el ensayo PHS la eficacia del tratamiento con AAS en los pacientes de 70 a 79 años fue similar (RR = 0,49) a la de los pacientes de 60 a 69 años (RR = 0,46) y fue superior a la de los pacientes de 50 a 59 años (RR = 0,58)<sup>4</sup>. En el ensayo HOT, la eficacia del tratamiento con AAS en pacientes mayores de 65 años no fue diferente de la de los pacientes de 50 a 64 años<sup>6</sup>. En cambio, en el ensayo TPT, los pacientes de 65 a 69 años no se beneficiaron del tratamiento con AAS (RR = 1,2) a diferencia de los pacientes de 50 a 59 años (RR = 0,75) y de 60 a 64 años (RR = 0,61)<sup>5</sup>.

En un reciente metaanálisis del grupo Antithrombotic Trialists' Collaboration (ATT) se han analizado los datos individuales de los 95.000 participantes de riesgo bajo, asignados a recibir AAS o no,

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mmanriquez@bellvitgehospital.cat](mailto:mmanriquez@bellvitgehospital.cat) (M. Manríquez).

en los seis ensayos clínicos de prevención primaria<sup>10</sup>. El tratamiento con AAS se asoció a una reducción relativa de un 12% y absoluta de un 0,06% de los acontecimientos cardiovasculares graves, pero el efecto neto sobre el ictus no fue significativo. El tratamiento con AAS también se asoció a un aumento del RR (30%) y absoluto (0,03%) de hemorragia extracraneal y gastrointestinal grave. Esto se traduce en que se debería tratar a 1.667 personas durante un año para prevenir un acontecimiento cardiovascular grave, pero por cada 3.334 tratadas se produciría una hemorragia grave. En el análisis de subgrupos, el tratamiento con AAS se asoció a una reducción absoluta de un 0,16% de los acontecimientos cardiovasculares graves en los individuos de edad igual o superior a los 65 años y de un 0,05% en los de edad inferior a los 65 años<sup>10</sup>. Es decir, para prevenir un acontecimiento cardiovascular grave se deberían tratar durante un año a 625 personas de edad igual o superior a los 65 años, pero, en cambio se deberían tratar a 2.000 personas de edad inferior a 65 años. Por otra parte, el riesgo de hemorragias extracraneales, se incrementaba progresivamente con la edad y se multiplicaba por dos por cada década<sup>10</sup>.

Por otro lado, la proporción de mujeres incluidas en dos de los estudios fue de alrededor de un 50%<sup>6,7</sup>, y no se describieron diferencias de beneficio en función del sexo<sup>7</sup>. En el estudio Women Health Study (WHS)<sup>8</sup> —específicamente diseñado para evaluar el efecto del AAS en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en mujeres de 45 años o más—, el tratamiento con AAS redujo la incidencia de ictus isquémico (RR = 0,76; IC del 95%: 0,63-0,93), pero no la de IAM (RR = 1,02; IC del 95%: 0,84-1,25) ni la de la mortalidad por todas las causas (RR = 0,95; IC del 95%: 0,85-1,06). Sin embargo, en el subgrupo de mujeres con una edad igual o superior a 65 años (4.907 mujeres, que representaron el 10% de la población de estudio y que presentaron un tercio de todos los acontecimientos cardiovasculares) el beneficio del tratamiento con AAS fue mayor que en las más jóvenes. El AAS redujo el riesgo de ictus isquémico y también el de IAM a partir de los 65 años<sup>8</sup>. A pesar de los resultados del ensayo WHS, la mayoría de los autores no creen en un efecto diferencial del tratamiento con AAS en función del sexo sino en una mayor tendencia de las mujeres a presentar enfermedad cerebrovascular y de los hombres a presentar IAM para un determinado nivel de riesgo cardiovascular<sup>11</sup>. Recientemente, los resultados del metaanálisis del grupo ATT indican que no existen diferencias de eficacia del AAS en la prevención primaria o secundaria entre los hombres y las mujeres<sup>10</sup>.

### Riesgos del tratamiento

En un análisis del riesgo hemorrágico del AAS en la prevención primaria realizado a partir de los resultados agrupados de 5 ensayos clínicos, se estimó que de cada 10.000 personas tratadas con AAS como prevención primaria cardiovascular, 7 presentan una hemorragia extracraneal mayor, principalmente gastrointestinal, y 1 una hemorragia cerebral<sup>12</sup>. Sin embargo, el riesgo de hemorragias gastrointestinales asociadas al tratamiento con dosis bajas de AAS incluso puede aumentar más en los pacientes de edad avanzada en comparación con los pacientes adultos de mediana edad<sup>13</sup>, que ha sido la población mayoritaria incluida en los ensayos clínicos, y también es probable que sea mayor el riesgo de hemorragia cerebral<sup>14,15</sup> y de sangrados menores<sup>16</sup>. En un ensayo clínico que evaluó los efectos indeseados del AAS (100 mg diarios durante 12 meses), comparado con placebo, en 400 sujetos de 70 años o más sin enfermedad vascular previa, se observó una hemorragia gastrointestinal en 6 participantes (3%) tratados con AAS y en ninguno de los tratados con placebo<sup>17</sup>. Los autores del estudio sugerían precaución en el uso del AAS como

prevención primaria cardiovascular en los pacientes de edad avanzada y consideraban necesario el desarrollo de un ensayo clínico específico para evaluar la relación beneficio-riesgo del AAS en la prevención primaria de los pacientes de edad avanzada. Por otra parte, también es preciso tener en cuenta que las personas de edad avanzada frecuentemente también están tratadas con otros medicamentos, como por ejemplo un antiinflamatorio no esteroideo (AINE), que pueden incrementar todavía más el riesgo hemorrágico.

### Estudios con modelos teóricos y futuros estudios

En un estudio epidemiológico teórico se evaluó la eficacia del tratamiento con bajas dosis de AAS en la prevención primaria de personas mayores de 70 años<sup>18</sup>. El estudio se realizó mediante un modelo de Markov y con una población hipotética de 10.000 hombres y 10.000 mujeres de 70 a 74 años sin enfermedad cardiovascular. Los resultados indicaron que los beneficios de las dosis baja de AAS sobre el riesgo de la enfermedad cardiovascular en las personas mayores de 70 fueron contrarrestados por los efectos adversos. Sin embargo, los IC de las estimaciones teóricas fueron muy amplios, indicando que en realidad el resultado global era incierto<sup>18</sup>. En un estudio de coste-efectividad se ha analizado la eficiencia del tratamiento con AAS en la prevención primaria cardiovascular según el sexo, la edad y los niveles de riesgo cardiovascular. Según los autores, el tratamiento era coste-efectivo en hombres de 65 años de moderado riesgo cardiovascular y de 75 años, y en mujeres de 65 años con alto riesgo cardiovascular y mujeres de 75 años con moderado riesgo cardiovascular<sup>19</sup>.

La incertidumbre sobre el balance entre los beneficios y los riesgos del tratamiento preventivo con AAS en las personas de edad avanzada ha motivado el diseño del ensayo clínico ASPREE (Aspirin in Reducing Events in the Elderly), aleatorizado y doble ciego, que tiene prevista la inclusión de 19.000 pacientes de más de 69 años (estratificados en dos grupos de edad: de 70 a 79 años y de 80 o más años de edad) distribuidos en dos grupos de tratamiento, 100 mg diarios de AAS o placebo durante 5 años<sup>20</sup>. La variable principal del ensayo es una combinada que incluye la muerte por cualquier causa o demencia o incapacidad física permanente. Las variables secundarias son la mortalidad por cualquier causa, los acontecimientos cardiovasculares mortales y no mortales (como la mortalidad de causa coronaria, el IAM no mortal, accidente vascular cerebral mortal y no mortal, y hospitalización por insuficiencia cardíaca), la incapacidad física, la demencia, los trastornos cognitivos y las hemorragias mayores<sup>20</sup>.

### Recomendaciones de las guías de práctica clínica

En el año 2002 un grupo de la US Preventive Services Task Force elaboró por primera vez unas recomendaciones sobre el uso del AAS en prevención primaria de la enfermedad cardiovascular y consideró favorable el tratamiento para los pacientes con un riesgo de enfermedad coronaria a los 10 años igual o superior al 6% en la escala de Framingham<sup>21</sup>. Otros autores, con la misma información, consideran adecuada la prevención con AAS para los pacientes con un riesgo coronario superior —el 15% o más a los diez años en la escala de Framingham y para aquéllos con un riesgo coronario a los diez años entre el 7 y el 14% si presentan hipertensión arterial con afectación de órganos diana y/o diabetes<sup>22</sup>. La American Heart Association, para mejorar la relación beneficio-riesgo, también considera más recomendable iniciar la prevención con AAS en pacientes con un riesgo coronario

de moderado a alto (el 10% o superior a los diez años en la escala de Framingham)<sup>23</sup>. En nuestro medio, el modelo SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation)<sup>24</sup> y las tablas REGICOR (REGistre Gróni del COR) son dos propuestas que intentan estimar con mayor precisión el riesgo cardiovascular en la población mediterránea<sup>25</sup>. En el año 2009, con los datos del ensayo WHS se ha publicado una actualización de las pruebas de evidencia y de las recomendaciones de la US Preventive Services Task Force sobre el uso del AAS en prevención primaria de la enfermedad cardiovascular<sup>26–27</sup>. La prevención primaria con AAS se considera favorable para los pacientes de sexo masculino y edades de 45 a 79 años, y para los de sexo femenino y edades de 55 a 79 años<sup>27</sup>. Sin embargo, se considera que la evidencia es insuficiente para hacer una recomendación en los pacientes de cualquier sexo y edades superiores a los 79 años<sup>27</sup>.

## Bibliografía

1. Andrawess WF, Bussy C, Belmin J. Prevention of cardiovascular events in elderly people. *Drugs Aging*. 2005;22:859–76.
2. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for the prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324:71–86.
3. 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.
4. Steering Committee of 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.
5. 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. *The Lancet*. 1998;351:233–41.
6. Hanson L, Zanchetti A, Carruthers G, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. For the HOT Study Group. Effect of intensive blood-pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: Principal result of the hypertension optimal treatment (HOT) randomised trial. *Lancet*. 1998;351:1755–62.
7. Collaborative Group of the Primary Prevention Project (PPP). Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: A randomised trial in general practice. *Lancet*. 2001;357:89–95.
8. 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;31:1293–304.
9. Hayden M, Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: A summary of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2002;136:161–72.
10. Antithrombotic Trialists' 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.
11. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzani F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown D. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men. A sex-specific meta-analysis of randomised controlled trials. *JAMA*. 2006;295:306–13.
12. Sudlow C. Antithrombotic treatment. In clinical evidence. American College of Physicians-American Society of Internal Medicine. 5 ed. London: BMJ Publishing Group; 2001.
13. Hernández-Díaz S, García Rodríguez LA. Cardioprotective aspirin users and their excess risk of upper gastrointestinal complications. *BMC Medicine*. 2006;4:22.
14. Thrift AG, McNeil JJ, Forbes A, Donnan GA. Risk of primary intracerebral haemorrhage associated with aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs: Case-control study. *BMJ*. 1999;318:759–64.
15. He J, Whelton PK, Vu B, Klag MJ. Aspirin and risk of hemorrhagic stroke: A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 1998;280:1930–5.
16. Hernández-Díaz S, Rodríguez L.A.. Incidence of serious upper gastrointestinal bleeding/perforation in the general population: Review of epidemiological studies. *J Clin Epidemiol*. 2002;55:157–63.
17. Silagy CA, McNeil JJ, Donnan GA, Tonkin AM, Worsam B, Campion K. Adverse effects of low-dose aspirin in a healthy elderly population. *Clin Pharmacol Ther*. 1993;54:84–9.
18. Nelson MR, Liew D, Bertram M, Vos T. Epidemiological modelling of routine use of low dose aspirin for the primary prevention of coronary heart disease and stroke in those aged  $\geq 70$ . *BMJ*. 2005;330:1306.
19. Greving JP, Buskens E, Koffijberg H, Algra A. Cost-effectiveness of aspirin treatment in the primary prevention of cardiovascular disease events in subgroups based on age, gender, and varying cardiovascular risk. *Circulation*. 2008;117:2875–83.
20. Nelson M, Reid C, Beilin L, Donnan G, Johnston C, Krum H, et al. 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.
21. US Preventive Services Task Force. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: Recommendation and rationale. *Ann Intern Med*. 2002;136:157–60.
22. Lauer MS. Aspirin for primary prevention of coronary events. *N Engl J Med*. 2002;346:1468–74.
23. Consensus Panel Guide to comprehensive risk reduction for adult patients without coronary or other atherosclerotic vascular diseases. *AHA Guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update*. *Circulation*. 2002; 106:388–91.
24. Villar F. La prevención cardiovascular en España. Promoviendo el uso de las recomendaciones. *Rev Esp Salud Pública*. 2004;78:421–34.
25. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cerdón F, et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:253–61.
26. Wolff T, Miller T, Ko S. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: An update of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2009;150:405–10.
27. US Prevention Services Task Force. Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2009;150:396–404.