

Prevención primaria del infarto de miocardio con ácido acetilsalicílico



Antònia Agustí y Eduard Diogène

Fundació Institut Català de Farmacologia. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. España.

Pregunta

¿Cuál es la eficacia y seguridad del ácido acetilsalicílico (AAS) para la prevención primaria del infarto de miocardio (IAM)? ¿En qué pacientes podría estar indicado su uso?

Respuesta

El beneficio del tratamiento con AAS para prevenir la aparición de un nuevo acontecimiento cardiovascular en los pacientes que ya han presentado uno antes está bien establecido^{1,2}. Sin embargo, su uso en los pacientes con factores de riesgo pero sin enfermedad cardiovascular manifiesta –prevención primaria– viene siendo motivo de controversia en los últimos años³. Los resultados de 2 ensayos clínicos iniciales, uno en médicos británicos y otro en médicos norteamericanos, no fueron coincidentes^{4,5}. En el primero, el tratamiento con AAS no redujo ninguno de los acontecimientos cardiovasculares evaluados y aumentó la incidencia de úlcera péptica (tabla 1). En el segundo, con un número muy superior de pacientes incluidos, el tratamiento con AAS no redujo la mortalidad cardiovascular pero sí el riesgo de IAM y se asoció a un aumento estadísticamente no significativo de riesgo de ictus hemorrágico y de úlcera péptica (tabla 1).

Más recientemente se han publicado los resultados de otros 3 ensayos clínicos en los que la dosis administrada de AAS ha sido menor (tabla 1)⁶⁻⁸. En los 3 estudios el tratamiento con AAS ha reducido la incidencia de una variable principal compuesta por distintos acontecimientos cardiovasculares, sobre todo como consecuencia de una reducción estadísticamente significativa de la incidencia de IAM en 2 de los ensayos clínicos y de la mortalidad cardiovascular en el tercero (tabla 1). Por otro lado, el tratamiento con AAS también se ha asociado con un incremento del riesgo de ictus hemorrágico en uno de los estudios⁶ y con un aumento del riesgo de hemorragia gastrointestinal en los 3 estudios, aunque para esta última variable las diferencias no llegaron a ser estadísticamente significativas en ninguno de ellos (tabla 1).

Los resultados de un metaanálisis que agrupa los datos de los 5 ensayos clínicos publicados, que incluyen a 50.000 pacientes, indican que el tratamiento con AAS reduce el riesgo de presentar la variable combinada de IAM no mortal y muerte de origen coronario (un 1,9 frente al 2,4%; riesgo relativo [RR] = 0,72; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,60-0,87)⁹. En cambio, no reduce la mortalidad total o por cualquier causa (RR = 0,93; IC del 95%, 0,84-1,02) y au-

menta el riesgo de hemorragia gastrointestinal (el 1,35 frente al 0,86%; RR = 1,7; IC del 95%, 1,4-2,1) y el de ictus y/o hemorragia intracraneal (el 0,2 frente al 0,15%; 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 metaanálisis, el tratamiento con AAS no redujo el riesgo de ictus global (RR = 1,02; IC del 95%, 0,85-1,23), aunque las limitaciones de la clasificación de los subtipos de ictus utilizada en algunos de los ensayos clínicos no permitieron estimar un efecto independiente del AAS en el ictus isquémico⁹.

Con estos resultados la U.S. Preventive Services Task Force¹⁰ considera que, teniendo en cuenta los beneficios y los riesgos, el tratamiento con AAS sería favorable para los pacientes con un riesgo de enfermedad coronaria a los 5 años igual o superior al 3% en la escala de Framingham. Otros autores, con la misma información, consideran adecuada la prevención con AAS para los pacientes con un riesgo coronario anual del 1,5% o superior en la escala de Framingham, y para aquellos con un riesgo coronario anual entre el 0,7 y el 1,4% si presentan hipertensión arterial con afección de órganos diana y/o diabetes¹¹. Todo ello teniendo en cuenta que la mayoría de los pacientes incluidos en los 5 ensayos clínicos de prevención primaria eran varones entre 50 y 60 años con los factores de riesgo que se describen en la tabla 1.

Sin embargo, alrededor del 50% de los pacientes incluidos en 2 de los estudios eran mujeres^{7,8} y en uno de ellos no se describen diferencias de beneficio en función del sexo⁸. Además, la proporción de pacientes entre 70 y 79 años incluidos en 3 de los estudios fue considerable^{4,5,8}, y en el único en el que se aporta información sobre el beneficio del tratamiento con AAS en este grupo de edad, la reducción del riesgo de IAM fue similar (RR = 0,49) a la de los pacientes entre 60 y 69 años (RR = 0,46)⁵ y superior a la de los pacientes entre 50 y 59 años (RR = 0,58). En cambio, la proporción de pacientes de 80 años o más incluidos en los estudios fue muy reducida y, si bien con la edad el beneficio del tratamiento con AAS puede ser superior, también puede aumentar el riesgo de hemorragia intracerebral. Por otro lado, varios autores consideran condición necesaria para el uso de AAS que la hipertensión arterial esté tratada y bien controlada^{10,11}.

En cambio, una comisión asesora de la Food and Drug Administration estadounidense ha votado recientemente en contra de aprobar el uso de AAS para la prevención primaria de la cardiopatía isquémica, entre otras razones, porque la reducción del IAM no era la variable principal de los 5 ensayos publicados¹².

Por otro lado, las complicaciones macrovasculares son la causa de morbilidad y mortalidad más frecuente en los pacientes diabéticos¹³. Éstos presentan un riesgo de morbilidad y mortalidad asociado a enfermedades cardiovasculares claramente superior al de la población general y similar

Correspondencia: Dra. A. Agustí.
Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron.
Pg. Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. España.

Recibido el 3-2-2004; aceptado para su publicación el 16-2-2004.

TABLA 1

Principales estudios publicados sobre el uso de ácido acetilsalicílico (AAS) en la prevención primaria del infarto agudo de miocardio (IAM)

Estudio	N.º de pacientes y duración media (años)	Tratamientos	Características de los pacientes	Variable principal	Resultados	
					Eficacia	Toxicidad
BMD (1988) ⁴	5.139 5,8	500 mg de AAS al día o tratamiento habitual	V: 100% > 60 años: 53,2% Fumadores: 30,7% HTA: 10% Diabetes: 2% Colesterol total: ND	Mortalidad total	Sin diferencias en la variable principal (el 143,5 frente a 159,5/10.000 pacientes/año) ni en otros acontecimientos cardiovasculares	Sin diferencias en la incidencia de ACV hemorrágico (el 6,9 frente al 6,3/10.000 pacientes/año). Aumento de la incidencia de úlcera péptica con AAS (el 46,8 frente al 29,6/10.000 pacientes/año; p < 0,05)
PHS (1989) ⁵	22.071 5	325 mg de AAS (recubrimiento entérico) a días alternos o placebo	V: 100% > 60 años: 25,2% Fumadores: 11% HTA: 9,4% Diabetes: 2,5% Colesterol total (≥ 210 mg/dl): 18,3%	Mortalidad cardiovascular	Sin diferencias en la variable principal (el 0,73 frente al 0,75%) Disminución del riesgo de IAM con AAS (el 1,26 frente al 2,1%; p < 0,0001)	Aumento no significativo de riesgo de ACV hemorrágico con AAS (el 0,21 frente al 0,11%; p = 0,06) Aumento no significativo de riesgo de úlcera péptica con AAS (el 1,5 frente al 1,25%; p = 0,08)
TPT (1998) ⁶	2.540 6,8	75 mg de AAS (liberación sostenida) al día o placebo	V: 100% Edad* (años): 57,7 (6,7) Fumadores: 41% HTA** Diabetes: ND Colesterol total (mg/dl)*: 246 (38)	Combinación de muerte coronaria y IAM mortal y no mortal	Disminución de la variable principal con AAS (el 6,0 frente al 7,5%; p = 0,04) Sin diferencias en la mortalidad total (el 8,5 frente al 8,1%)	Aumento de riesgo de ACV hemorrágico con AAS (el 0,35 frente al 0,04%; p = 0,01) Sin diferencias en la incidencia de hemorragia gastrointestinal con AAS (el 0,86 frente al 0,4%)
HOT (1998) ⁷	18.790 3,8	75 mg de AAS al día o placebo	V: 53% Edad* años: 61,5 (7,5) Fumadores: 16% HTA: 100% Diabetes: 8% Colesterol total (mg/dl)*: 235 (42)	Combinación de mortalidad total, IAM (mortal y no mortal) e ictus (mortal y no mortal)	Disminución de la variable principal con AAS (el 3,35 frente al 3,95%; p = 0,03) Disminución del riesgo de IAM con AAS (el 0,87 frente al 1,35%; p = 0,002)	Sin diferencias de riesgo de ACV hemorrágico (el 0,15 frente al 0,16%) Sin diferencias en la incidencia de hemorragia gastrointestinal con AAS (el 0,82 frente al 0,39%)
PPP (2001) ⁸	4.495 3,6	100 mg de AAS o tratamiento habitual	V: 42% > 60 años: 71% Fumadores: 15% HTA: 50% Diabetes: 17% Colesterol total (≥ 246 mg/dl): 39%	Combinación de mortalidad total, IAM no mortal e ictus no mortal	Sin diferencias en la variable principal (el 2 frente al 2,8%) Disminución de la mortalidad cardiovascular con AAS (el 0,8 frente al 1,6%; p = 0,049)	Sin diferencias de riesgo de ACV hemorrágico (el 0,09 frente al 0%) Sin diferencias en la incidencia de hemorragia gastrointestinal con AAS (el 0,76 frente al 0,22%)

BMD: British Male Doctors' Trial; PHS: Physicians' Health Study; TPT: Thrombosis Prevention Trial; HOT: Hypertension Optimal Treatment; PPP: Primary Prevention Project.
ND: no disponible. *Media (DE). **Presión arterial sistólica, media (DE): 139 (18) mmHg.

al de los pacientes que han padecido un IAM previo^{14,15}. Por este motivo, la American Diabetes Association¹⁶ recomienda administrar entre 75 y 162 mg diarios de AAS a todos los pacientes diabéticos de tipo 2 y también de tipo 1 que, a pesar de no tener antecedentes de cardiopatía isquémica, presentan algún factor de riesgo cardiovascular adicional o una edad superior a los 40 años. A pesar de ello, existen pocas pruebas de la eficacia preventiva de los acontecimientos cardiovasculares del AAS en los pacientes diabéticos. En el único ensayo clínico específicamente llevado a cabo con AAS en pacientes diabéticos, se observó una reducción estadísticamente no significativa del 9% de acontecimientos vasculares mayores en el grupo tratado con 625 mg al día de AAS¹⁷. En el último metaanálisis del Antiplatelet Trialists' Collaboration, se agrupó esta información y la que procedía de subgrupos de pacientes diabéticos incluidos en otros ensayos clínicos y se observó una reducción similar –sin significación estadística– del 7% de acontecimientos cardiovasculares mayores en los pacientes tratados con antiagregantes plaquetarios². En los análisis de subgrupos de 2 de los ensayos clínicos de prevención primaria con

AAS anteriormente mencionados, los beneficios del tratamiento con AAS fueron similares en los pacientes diabéticos y no diabéticos^{5,7}. En cambio, recientemente, en el análisis del subgrupo de pacientes diabéticos de tipo 2 incluidos en el ensayo clínico PPP, no se ha observado reducción de los acontecimientos cardiovasculares con AAS, mientras que sí se ha observado en el subgrupo de pacientes no diabéticos incluidos en el estudio¹⁸. Ante esta contradicción entre la escasez de evidencias científicas y las recomendaciones de la American Diabetes Association y de otras asociaciones médicas^{10,19}, algunos autores han señalado la necesidad de disponer de los resultados de grandes ensayos clínicos que evalúen la efectividad del AAS para la prevención primaria de los acontecimientos cardiovasculares en los pacientes diabéticos¹⁸. Por otro lado, se han apuntado diferentes teorías para explicar la escasa eficacia del AAS en los pacientes diabéticos observada en algunos estudios. La diabetes puede ser una forma de resistencia al AAS o a dosis bajas de AAS. Las plaquetas pueden activarse por mecanismos diferentes que conducirían a la trombosis a pesar del tratamiento con AAS. Así, se ha planteado que los estímulos inflama-

torios presentes en los pacientes diabéticos podrían inducir una enzima ciclooxigenasa 2 poco sensible al AAS²⁰. También se ha apuntado que la hiperglucemia podría generar una cantidad relevante de tromboxano y endoperóxidos que evitarían la acción de la ciclooxigenasa²¹.

Conclusión

Los resultados de algunos ensayos clínicos y un metaanálisis indican que en los pacientes sin antecedentes de cardiopatía isquémica pero con factores de riesgo cardiovascular el tratamiento con AAS –prevención primaria– puede prevenir algunos acontecimientos coronarios, aunque aumenta el riesgo de hemorragia gastrointestinal y en menor medida el de ictus hemorrágico. Teniendo en cuenta los beneficios y los riesgos, la prevención primaria con AAS se podría considerar adecuada para los pacientes con un riesgo coronario elevado (del 15% o superior a los 10 años) y probablemente también para aquéllos con un riesgo coronario a los 10 años entre el 7 y el 14%. La mayoría de los pacientes incluidos en los estudios de prevención primaria con AAS han sido varones entre 50 y 60 años, pero la proporción de mujeres y de pacientes de edad más avanzada (entre 61 y 79 años) incluidos en algunos de los estudios ha sido considerable y los resultados apuntan a que la prevención primaria con AAS también podría ser eficaz. Por otro lado, el riesgo cardiovascular de los pacientes diabéticos es elevado y algunas asociaciones médicas recomiendan tratar con AAS para la prevención primaria de la cardiopatía isquémica a la mayoría de los pacientes diabéticos. Sin embargo, otros autores consideran necesario disponer de resultados de ensayos clínicos que determinen la efectividad del AAS para la prevención primaria en estos pacientes. Finalmente, la dosis de AAS evaluada en los estudios de prevención primaria ha sido variada pero, dado que los beneficios se han observado con dosis bajas, por ahora no hay motivo para recomendar otro intervalo de dosis distinto del utilizado en la prevención secundaria de los acontecimientos cardiovasculares (de 75 a 150 mg al día).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy, I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;308:81-106.
2. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for the prevention of death, myocardial infarction and stroke in high patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
3. Fuster V, Cohen M, Halperin J. Aspirin in the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 1989;321:183-4.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers G, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al, for the HOT Study Group. 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.
8. 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.
9. Hayden M, Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;136:161-72.
10. U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: Recommendation and Rationale. *Ann Intern Med* 2002;136:157-60.
11. Lauer MS. Aspirin for primary prevention of coronary events. *N Engl J Med* 2002;346:1468-74.
12. US panel rejects aspirin for primary prevention. *Scrip* 2003; n.º 2910: 22.
13. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 2002;287:2570-81.
14. Haffner SM. Coronary heart disease in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2000;342:1040-2.
15. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-34.
16. American Diabetes Association. Aspirin therapy in diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(Suppl 1):72-3.
17. ETDRS Investigators. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14. *JAMA* 1992;268:1292-300.
18. Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC, Avanzini F, Tognoni G, Nicolucci A, on behalf of the PPP Collaborative Group. Primary prevention of cardiovascular events with low-dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients. Results of the Primary Prevention Project (PPP). *Diabetes Care* 2003;26:3264-72.
19. American Heart Association. AHA scientific statement: AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update. *Circulation* 2002;106:388-91.
20. Halushka MK, Halushka PV. Why are some individuals resistant to the cardioprotective effects of aspirin? Could it be thromboxane A2? *Circulation* 2002;105:1620-22.
21. Ceriello A, Motz E. Prevention of vascular events in diabetes mellitus: which «antithrombotic» therapy? *Diabetologia* 1996;39:1405-6.