Aspirina para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en mujeres

Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Women

Chrisandra L. Shufelt, MD, MS, NCMP, y JoAnn E. Manson, MD, DrPH, NCMP***

Para la prevención primaria, se debe considerar una dosis baja de aspirina en mujeres de 40 a 70 años con un riesgo cardiovascular a 10 años del 20% o más o en mujeres con diabetes y un riesgo cardiovascular a 10 años del 10% o más. El riesgo de sangrado supera los beneficios en mujeres de bajo riesgo y en mujeres de 70 años de edad y mayores.

El uso de aspirina en la prevención secundaria de enfermedades cardiovasculares (ECV) ha sido bien establecido tanto en hombres como en mujeres.[1] Sin embargo, el uso de aspirina para la prevención primaria de ECV en mujeres se ha vuelto cada vez más controvertido. Hasta el Estudio de Salud de la Mujer (WHS) a gran escala,[2] ensayos clínicos aleatorios que evaluaban el uso de aspirina para la prevención primaria no se inscribieron o no incluyeron mujeres, lo que generó preguntas sobre la relevancia de los hallazgos para las mujeres. Los resultados de la WHS sugieren posibles diferencias de sexo en la prevención primaria.

Estudios previos de aspirina en prevención primaria en mujeres

El estudio WHS asignó al azar a 39.876 mujeres sanas de 45 años o más a 100 mg de aspirina cada dos días o placebo. Las mujeres fueron tratadas durante 10 años para evaluar los principales eventos cardiovasculares (CV) (infarto de miocardio [IM], accidente cerebrovascular (ACV) y muerte. A diferencia de los ensayos previos realizados en hombres que encontraron una reducción del 25% al 35% en los eventos coronarios y poco efecto sobre el accidente cerebrovascular,[3] el WHS encontró que la aspirina no redujo el riesgo de infarto de miocardio o ACV, sino que redujo significativamente el riesgo de accidente cerebrovascular total en 17% y accidente cerebrovascular isquémico en un 24%. Cuando se analizó por grupo de edad, las mujeres de 65 años o más tuvieron reducciones significativas en los eventos CVs o mayores en un 26%, IM en un 35% y accidente cerebrovascular isquémico en un 30%. Las mujeres más jóvenes de 45 a 64 años no tuvieron reducción en el infarto de miocardio o en los principales eventos CVs[2]. El sangrado gastrointestinal (GI) fue más común con la aspirina, con un aumento del 40% en el riesgo de hemorragias graves. Además, el riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico se incrementó en un 24%.

Nuevos hallazgos sobre la aspirina para la prevención primaria de ECVs

Tres ensayos clínicos recientes y un metaanálisis actualizado llenan varias lagunas de conocimiento con respecto al uso de aspirina para la prevención primaria de ECV. El ensayo de aspirina para reducir el riesgo de eventos vasculares iniciales (ARRIVE) inscribió a participantes en siete países europeos con riesgo moderado de ECV (hombres de 55 o más años con dos o más factores de riesgo de ECV y mujeres de 60 o más años con tres o más factores de riesgo de ECV).[4] Los participantes (N = 12.546; un tercio de mujeres) fueron asignados al azar a 100 mg de aspirina o placebo diariamente. Durante un seguimiento de 5 años, no hubo diferencias significativas en los resultados cardiovasculares compuestos definidos

* Barbra Streisand Women's Heart Center, Smidt Heart Institute, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, California.
** Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts.

como primer IM, accidente cerebrovascular, muerte CV, angina inestable o ataque isquémico transitorio (AIT); 0,84% frente a 0,88% por año, respectivamente; cociente de riesgos [HR], 0,96; 95% intervalo de confianza [IC], 0,81-1,13). Las mujeres asignadas al azar a aspirina tenían el doble de probabilidades de sufrir hemorragias gastrointestinales en comparación con las asignadas al azar a placebo (HR, 2,11; IC del 95%, 1,36-3,28).

Otro ensayo, el estudio, Study of Cardiovascular Events in Diabetes (ASCEND), asignó al azar a 15.480 pacientes con diabetes tipo 2 (40% mujeres) de 40 años o más a 100 mg de aspirina o placebo diariamente.[5] Los participantes fueron seguidos durante un promedio de 7,4 años, para eventos vasculares graves definidos como infarto de miocardio o accidente cerebrovascular no fatal, isquemia transitoria (AIT) o muerte por cualquier causa vascular. El uso de aspirina redujo la incidencia de eventos vasculares graves en un 1% (8,5% frente a 9,6%; relación de frecuencia, 0,88; IC del 95%, 0,79-0,97; p = 0,01); sin embargo, la incidencia de hemorragia mayor se incrementó en un 1% (4,1% frente a 3,2%; relación de frecuencia, 1,29; IC del 95%, 1,09-1,52; P = 0,003).

El ensayo de aspirina en la reducción de eventos en los ancianos (ASPREE) asignó al azar a 19.114 adultos sanos (56% mujeres) de 70 años o más (65 o más años para negros e hispanos) a 100 mg de aspirina o placebo diariamente.[6] La mayoría de los participantes tenían uno o más factores de riesgo de ECV, y el estudio se suspendió temprano, después de 4,7 años de seguimiento, sin encontrar diferencias significativas en el criterio de valoración primario (discapacidad o muerte) o eventos adversos CV importantes (enfermedad coronaria mortal, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca; HR, 0,95; IC 95%, 0,83-1,08). Este ensayo encontró un mayor riesgo de hemorragia mayor con aspirina en comparación con placebo (HR, 1,38; IC 95%, 1,18-1,62). Además, las personas mayores tuvieron tasas más altas de mortalidad por todas las causas con aspirina (5,9% frente a 5,2%), lo que fue sorprendente principalmente debido a la muerte relacionada con el cáncer (3,1% frente a 2,3%).

En un metaanálisis actualizado de los 13 ensayos de prevención primaria de aspirina con más de 164.000 participantes sin ECV, los autores no lograron encontrar una reducción significativa en la mortalidad por todas las causas (HR, 0,94 [IC 95%0,88- 1.01) o mortalidad por ECV (HR, 0.94 [IC 95 %, 0,83-1,05).[7] El análisis encontró un beneficio para el resultado compuesto de ECV definido como mortalidad por ECV, IM no fatal y accidente cerebrovascular no fatal (HR 0,89; IC 95%, 0,84-0,95); sin embargo, el número necesario para tratar fue 265, y el riesgo de sangrado fue mayor con la aspirina (HR 1,43; IC 95%, 1,30-1,56); número necesario para dañar, 210.

Tomados en conjunto, los ensayos recientes de aspirina encontraron un beneficio mínimo de ECV, que fue compensado por eventos de sangrado excesivo en participantes de riesgo bajo o moderado, en aquellos con diabetes tipo 2 y adultos mayores de 70 años o más. Algunos han especulado que los recientes ensayos negativos de aspirina pueden haberse debido al mayor uso de la terapia con estatinas. Los ensayos previos de prevención primaria de la aspirina no informaron el uso de estatinas, o como máximo el 20%, mientras que el uso de estatinas varió del 63% al 74% en los tres ensayos clínicos recientes. La agregación plaquetaria o la capacidad de coagulación es menor cuando los niveles de colesterol en suero son menores.[8] Los análisis adicionales de los ensayos en curso y completados, por sexo y por el uso de estatinas, serán útiles para determinar si existe tal interacción y si es específica para las mujeres.

La aspirina en la prevención de enfermedades no cardiovasculares

Estudios anteriores han sugerido que la terapia de aspirina de larga duración (durante al menos 10 años) puede desempeñar un papel en la prevención del cáncer, específicamente el cáncer colorrectal. Estos resultados influyeron en las pautas de la Fuerza de Tarea de Servicios Preventivos de EE. UU. (USPSTF) de 2016, que recomiendan considerar la administración diaria de dosis bajas de aspirina para la prevención del cáncer colorrectal en personas con alto riesgo y sin un riesgo elevado de hemorragia.[9] El ensayo ASPREE no encontró beneficios para el

cáncer, con un mayor número de muertes por cáncer en participantes de 70 años y mayores que recibieron aspirina.

Pautas. Las pautas de prevención primaria de USPSTF se actualizaron por última vez en 2016 y no incluyeron los tres ensayos recientes a gran escala.[9] Recomiendan dosis bajas de aspirina para la prevención primaria en adultos de 50 a 59 años con un riesgo CV a 10 años del 10% o más (recomendación Nivel B) y para adultos de 60 a 69 años con el mismo nivel de riesgo (recomendación Nivel C) en ausencia de un mayor riesgo de sangrado. En ese momento no había pruebas suficientes para recomendar a favor o en contra de la aspirina en adultos mayores de 70 años.

Las pautas de 2019 de la American College of Cardiology (ACC) y la American Heart Association (AHA) sobre prevención primaria de ECV son las más recientes en abordar la aspirina e incluyen los nuevos hallazgos del ensayo.[10] Afirman que no se debe iniciar una dosis baja de aspirina para la prevención primaria en adultos mayores de 70 años o en cualquier adulto a cualquier edad con un mayor riesgo de sangrado. La aspirina se puede considerar en adultos de 40 a 70 años que tienen un riesgo más alto (riesgo de ECV a 10 años ?20%) y en adultos con diabetes y riesgo intermedio (riesgo de CVD a 10 años 10% o más), aunque esto tuvo un nivel débil de recomendación (clase IIB). La calculadora de riesgo estimada de 10 años (disponible como la aplicación móvil ASCVD Risk Estimator Plus) utiliza la edad, el sexo, la raza, el colesterol, la presión arterial, la diabetes y el tabaquismo, y estima el riesgo futuro de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular.

Es necesario tener en cuenta el riesgo de enfermedad cardiovascular a 10 años, la edad y el riesgo de hemorragia de una mujer al tomar la decisión de comenzar con una dosis baja de aspirina, y la toma de decisiones compartida con el paciente es esencial. Con base en la evidencia disponible actualmente y hasta que se realicen análisis específicos por sexo utilizando los nuevos ensayos, la recomendación para el uso de aspirina en la prevención primaria de ECV en mujeres debe basarse en las guías ACC/AHA de 2019.[10]

Publicado February 13, 2020

Referencias

1. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002:71-86.
2. 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 Engl J Med* 2005;352:1293-1304.
3. Mora S, Manson JE. Aspirin for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease: advances in diagnosis and treatment. *JAMA Intern Med* 2016;176:1195-1204.
4. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, et al; ARRIVE Executive Committee. 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;392(10152):1036-1046.
5. ASCEND Study Collaborative Group; Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, et al. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2018;379:1529-1539.
6. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, et al. Effect of aspirin on cardiovascular events and bleeding in the healthy elderly. *N Engl J Med* 2018;379:1509-1518.
7. Zheng SL, Roddick AJ. Association of aspirin use for primary prevention with cardiovascular events and bleeding events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2019;321:277-287. Erratum in: *JAMA* 2019;321:2245.
8. Friend M, Vucenik I, Miller M. Research pointers: platelet responsiveness to aspirin in patients with hyperlipidaemia. *BMJ* 2003;326: 82-83.
9. Bibbins-Domingo K; US Preventive Services Task Force. Aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2016;164:836-845.
10. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Clinical Practice. *Circulation* 2019;140:e596-e646.