

Ácido acetilsalicílico en prevención primaria cardiovascular: fulgor, caída y resiliencia

Francisco J. de Abajo.^{1,2}

¹ Unidad docente de Farmacología, Departamento de CC Biomédicas, Universidad de Alcalá, (IRYCIS).

² Unidad de Farmacología Clínica, Hospital U. Príncipe de Asturias.

Es un hecho insólito que 127 años después de su síntesis, el ácido acetilsalicílico (AAS) continúe formando parte de la cotidianidad terapéutica del médico. Bien es verdad que ya no como analgésico, antipirético y antiinflamatorio, sino como antiagregante plaquetario, acción que no se descubriría hasta la década de los setenta, gracias al trabajo de diversos grupos de investigación que son ya hitos de la historia de la farmacología: 1) el descubrimiento de su mecanismo de acción por el equipo de Vane publicado en 1971 y que le hizo merecedor del Premio Nobel de Medicina en 1982; 2) el esclarecimiento, por el grupo de Samuelsson en 1975, de su acción antiagregante a través de la inhibición de la formación del tromboxano A₂ (TXA₂) en la plaqueta; 3) la acetilación irreversible de la ciclooxigenasa, descubierta por el grupo de Majerus en 1975; y 4) la identificación, ya en los años ochenta, por los grupos de Patrono y FitzGerald de que dosis tan bajas como 75-100 mg al día tenían un efecto acumulativo suficiente para saturar la acción inhibitoria sobre el TXA₂ plaquetar¹. Mientras estos apasionantes descubrimientos estaban ocurriendo en los laboratorios de farmacología, en otro ámbito muy distinto, un grupo de farmacoepidemiólogos del *Boston Collaborative Drug Surveillance Program (BCDSP)*, liderados por Hershel Jick, estaba haciendo un descubrimiento extraordinario: los pacientes que ingresaban en los hospitales por un infarto agudo de miocardio (IAM) tenían un uso regular de AAS proporcionalmente muy inferior al de los pacientes controles que ingresaban en el hospital por otras razones, lo que sugería que el uso de AAS protegía de dicho evento. Comunicaron este hallazgo en el *BMJ* en 1974² (que confirmaron con un mayor número de pacientes en 1976³), y fue la primera evidencia clínico-epidemiológica de que el AAS

podría ser un fármaco útil para la prevención de eventos aterotrombóticos, adelantándose a los resultados de los grandes ensayos clínicos de los ochenta y noventa. Esta notable aportación del BCDSP es un hecho poco conocido fuera del ámbito de la farmacoepidemiología, una disciplina que empezaba a dar sus primeros pasos en esa década y que reconoce a Jick como uno de sus pioneros. En el mismo número del *BMJ* de 1974, Elwood y cols⁴ publicaron los resultados del primer ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo, doble-ciego, de AAS a dosis bajas (300 mg/día), para conocer si el fármaco reducía la mortalidad en pacientes que habían tenido un IAM y cuya publicación se precipitó por los hallazgos del BCDSP. Aunque se detectó una reducción en la mortalidad a 12 y 24 meses, ésta no fue estadísticamente significativa debido al pequeño tamaño muestral. Ambos resultados, añadidos a los de farmacología básica, sirvieron para consolidar la hipótesis de que el AAS podría tener un efecto preventivo de la patología aterotrombótica. Urgía, por tanto, la realización de grandes ensayos clínicos.

Estos llegaron en los ochenta: el ISIS-2 en la fase aguda del IAM, el RISC en pacientes con enfermedad coronaria inestable, y el SALT, UK-TIA y Dutch TIA en pacientes con un accidente isquémico transitorio (AIT) o un ictus menor¹. En todos ellos, el AAS a dosis bajas (< 300 mg/día) se mostró eficaz para reducir los eventos cardiovasculares y la mortalidad, a pesar de un incremento moderado en el riesgo de hemorragia gastrointestinal. Muchos otros se hicieron después, tanto en el tratamiento de la fase aguda como en prevención secundaria. Sus resultados, revisados y combinados en el metaanálisis publicado en 2002 por la *Antithrombotic Trialists' Collaboration*⁵, demostraron

claramente que los antiagregantes, en particular el AAS, reducían los eventos vasculares en la fase aguda del IAM en un 30% y en prevención secundaria en torno a un 25%. Así mismo, quedó establecido que la dosis óptima de AAS para prevención secundaria era de 75-150 mg.

En contraposición al éxito innegable en prevención secundaria, y su vigencia actual, el uso del AAS en prevención primaria ha tenido un camino de altibajos, repleto de controversias y contradicciones, desde las recomendaciones iniciales de los ochenta favorables a considerar su uso en mayores de 40 años con factores de riesgo cardiovascular y bajo riesgo de hemorragia, hasta casi su desestimación en el momento actual. Repasemos brevemente esta evolución que podríamos resumir, parafraseando a Neruda, como “fulgor y caída del AAS en prevención primaria”, con epílogo incluido.

Fulgor. En 1989 se publicaron los resultados del *Physians' Health Study* (solo hombres) en que se observó que el uso de AAS a dosis de 325 mg en días alternos, comparado con placebo, reducía la incidencia de IAM en un 44%⁶. Este ensayo fue enormemente influyente, a pesar de que en otro ensayo británico, también con médicos, publicado un año antes, el uso de AAS a dosis de 500 mg/día, comparado con no-tratamiento, no había demostrado reducción en la incidencia de IAM ni de ictus⁷. Posteriormente, en 2005, se publicaron los resultados de otro gran ensayo clínico, realizado esta vez solo en mujeres (*Women's Health Study*), donde se encontró que el AAS a dosis de 100 mg en días alternos comparado con placebo, reducía un 9% (de forma no significativa) la incidencia de la variable principal (una combinación de muerte cardiovascular, IAM e ictus), pero mostraba una reducción significativa de un 24% en la incidencia de ictus isquémico⁸. A pesar de que se encontró un incremento moderado del riesgo de hemorragia gastrointestinal (40%), la relación beneficio-riesgo se consideró favorable.

Estos resultados, junto con los de otros grandes ensayos (HOT y TPT, 1998; PPP, 2001), alimentaron la recomendación de utilizar el AAS a dosis bajas en la prevención primaria cardiovascular en pacientes a riesgo, la cual fue especialmente seguida en los EE.UU. y consagrada por las recomendaciones de 2016 del *US Preventive Service Task Force* (USPSTF) para la prevención primaria CV en adultos de 50 a 59 años con riesgo CV elevado y sin riesgo de hemorragia y, con un poco más de cautela, en adultos de 60 a 69⁹. En ambos casos, se añadió como beneficio adicional la prevención primaria del cáncer colorrectal.

Caída. En el año 2018 se publicaron simultáneamente los resultados principales de 3 grandes ensayos clínicos de AAS en prevención primaria cardiovascular, largamente esperados: ASPREE¹⁰ (pacientes australianos y norteamericanos de 70 años o más sin enfermedad cardiovascular), ARRIVE¹¹ (población europea de bajo riesgo) y ASCEND¹² (pacientes diabéticos británicos). En los dos primeros se observó una discreta tendencia no significativa (4-5%) hacia la protección de eventos aterotrombóticos, y en el último, un efecto protector estadísticamente significativo del 12%. En los tres, sin embargo, quedó patente un incremento del riesgo de hemorragia clínicamente relevante. Un metaanálisis posterior actualizó el conjunto de la evidencia disponible y acabó concluyendo que el AAS reducía un 15% la incidencia de IAM, un 20% la del AIT (sin reducción significativa de ictus) y en un 7% la mortalidad cardiovascular, pero a costa de un incremento del 50% del riesgo de hemorragia grave (incremento del 32% para la intracraneal y del 52% para la gastrointestinal). En definitiva, un *Number Needed to Treat* para eventos cardiovasculares relevantes de 263 y un *Number Needed to Harm* para eventos hemorrágicos graves de 222¹³. Usando una metáfora tenística, la pelota, tras dar en la red, quedaba suspendida en el aire, como en aquel memorable *thriller* de Woody Allen, pudiendo caer de un lado o de otro, en función de factores individuales del paciente (edad, riesgo cardiovascular y hemorrágico) y de las preferencias del médico. En ese sentido se articularon las recomendaciones, tanto en Europa¹⁴ como en Estados Unidos¹⁵, poniendo especial énfasis estas últimas en no iniciar AAS si el paciente tenía 60 años o más, lo que restringía considerablemente la posibilidad de su uso. Muchos expertos coinciden en señalar que esta evolución se debe a un estrechamiento progresivo de los beneficios del AAS en prevención primaria cardiovascular debido a tres factores: 1) el uso masivo de estatinas; 2) una mayor adherencia a los tratamientos antihipertensivos; y 3) la adopción creciente de hábitos de vida más cardiosaludables¹⁶.

Resiliencia. En este escenario tan desalentador para el AAS, sorprenden los resultados de un encuesta realizada a adultos norteamericanos sin enfermedad cardiovascular, que se han conocido recientemente¹⁷: en el año 2021 se estimaba que unos 18,5 millones de norteamericanos de 60 años o más (¡nada menos que un tercio de dicha población!) utilizaban el AAS para prevención primaria, y de ellos, 3,3 millones lo hacían sin una recomendación médica. Era evidente, no obstante, una caída progresiva de su uso, especialmente a partir de 2018. Quitar un fármaco cuesta más que no ponerlo, y tal vez estos resultados se expliquen únicamente por

la inercia de la prescripción, pero se me ocurre que tal vez tengan que ver, en parte al menos, con la posibilidad, ampliamente publicitada y apoyada por las recomendaciones de la USPSTF de 2016, de que el AAS prevenga el cáncer, especialmente cáncer colorrectal. Existen numerosas evidencias de estudios observacionales y de metaanálisis de ensayos clínicos que sugieren un efecto protector del AAS (tal vez también de otros antiagregantes) de un 20-30%¹⁸ a partir del tercer año de uso, aunque este beneficio tampoco se haya visto refrendado en los grandes ensayos de prevención primaria de 2018, incluso en ASPREE se observó un incremento de mortalidad por cáncer colorrectal¹⁹, lo que llevó a los autores de las recomendaciones de la USPSTF de 2022 a dejar fuera del cómputo de beneficios a la prevención del cáncer colorrectal¹⁵. Cabe, pues, preguntarse si hemos llegado al final de la historia. Es posible que la respuesta sea afirmativa en el ámbito de la prevención primaria cardiovascular, tal vez a la espera de encontrar herramientas que permitan identificar a pacientes con un fenotipo de hiperreactividad plaquetar en los que el balance beneficio-riesgo sea favorable²⁰. Pero en el ámbito del cáncer, tanto para la quimioprevención, como para el tratamiento (añadida a la quimio- e inmunoterapia)²¹, la pelota sigue ahí, en el aire, sobre la red, y habrá que esperar a ver si se concreta el *match point* en su contra, o si este increíble fármaco centenario nos dará todavía alguna sorpresa, otra más.

REFERENCIAS

- Leroy BP, Daly A, Héon E, Sahel JA, Dollfus H; IRD Study Group. 1. Patrono C. Fifty years with aspirin and platelets. *Br J Pharmacol*. 2023;180:25–43.
- Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Regular aspirin intake and acute myocardial infarction. *Br Med J* 1974; 1; 440-443.
- Jick H, Miettinen OS. Regular aspirin use and myocardial infarction. *Br Med J* 1976; 1: 1057, doi: 10.1136/bmj.1.6017.1057.
- Elwood PC, Cochrane AL, Burr ML *et al*. A randomized controlled trial of acetyl salicylic acid in the secondary prevention of mortality from myocardial infarction. *Br Med J* 1974; 1: 436-440.
- 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; 324:71-86.
- 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(3):129-135. doi:10.1056/NEJM198907203210301.
- Peto T, Gray R, Collins R *et al*. Randomised trial of prophylactic daily aspirin British male doctors. *BMJ* 1988; 296: 313-316.
- Ridker PM, Cook NR, Lee I-M, *et al*. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2005; 352(13):1293-1304. doi:10.1056/NEJMoa050613.
- 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(12):836-845, doi:10.7326/M16-0577.
- McNeil JJ, Wolfe R, Woods AM *et al*. Effect of aspirin on cardiovascular events and bleeding in the healthy elderly. *N Engl J Med* 2018; 379: 1509-1518. doi: 10.1056/NEJMoa1805819.
- Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R *et al*. 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: 1036–1046. doi:10.1016/S0140-6736(18)31924-X.
- The ASCEND Study Collaborative Group. Effect of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2018;379:1529-39, doi: 10.1056/NEJMoa1804988.
- Abdelaziz HK, Saad M, Pothineni NVK. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2915–29.
- Visseren FL, Mach F, Smulders Y *et al*. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) *Eur Heart Journal*, 2021; 42: 3227–3337, doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.
- US Preventive Services Task Force. Aspirin use to prevent cardiovascular disease. *JAMA*. 2022;327(16):1577-1584. doi:10.1001/jama.2022.4983.
- Ridker P. Should Aspirin Be Used for Primary Prevention in the Post-Statins Era? *N Engl J Med* 2018; 379; 1572-1574; doi: 10.1056/NEJMe1812000.
- Gupta M, Gulati S, Nasir K, Sarraju A. Aspirin use prevalence for cardiovascular disease prevention among U.S. adults from 2012 to 2021. *Ann Intern Med* 2024; 177: 1139-1141.
- Rothwell PM, Price JF, Fowkes FGR *et al*. Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality, and non-vascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials. *Lancet* 2012; 379: 1602–12; doi:10.1016/S0140-6736(11)61720-0.
- McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL *et al*. Effect of Aspirin on All-Cause Mortality in the Healthy Elderly. *N Engl J Med* 2018;379:1519-28. doi:10.1056/NEJMoa1803955.
- Berger JS. Aspirin for primary prevention – time to rethink our approach. *JAMA Network Open*. 2022;5(4):e2210144. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.10144.
- Coyle C, Cafferty FH, Rowley S, *et al*. ADD-ASPIRIN: A phase III, double-blind, placebo controlled, randomised trial assessing the effects of aspirin on disease recurrence and survival after primary therapy in common non-metastatic solid tumours. *Contemp Clin Trials*. 2016 Nov;51:56-64. doi: 10.1016/j.cct.2016.10.004.