



CARDIOLOGÍA DEL ADULTO - REVISIÓN DE TEMAS

Uso de aspirina en la prevención de enfermedades cardiovasculares *Use of aspirin in the prevention of cardiovascular diseases*

Ronald G. García G., MD., PhD. ⁽¹⁾; Patricio López-Jaramillo, MD., PhD. ⁽²⁾

Floridablanca, Santander, Colombia.

En los últimos años diversos estudios demostraron que la profilaxis con aspirina es efectiva en la reducción del riesgo de enfermedad coronaria y enfermedad cerebrovascular isquémica en hombres y mujeres respectivamente. Este beneficio supera el riesgo de complicaciones hemorrágicas en sujetos con un riesgo cardiovascular mayor o igual a 10% a diez años según la escala de Framingham, que reciben bajas dosis de aspirina (75-160 mg/dL). A pesar de esto, el uso de aspirina como estrategia de prevención de la enfermedad cardiovascular, aún es muy bajo. La población colombiana podría beneficiarse de la aplicación de las recomendaciones actuales de prevención con aspirina, en especial por la evidencia que muestra una mayor susceptibilidad a presentar niveles elevados de inflamación crónica de bajo grado asociados a mayor riesgo cardiovascular. Sin embargo, se requerirían más estudios que confirmaran esta apreciación empírica.

PALABRAS CLAVE: aspirina, prevención, riesgo-beneficio, enfermedad coronaria, inflamación.

During the last few years multiple studies have demonstrated that aspirin administration is effective in reducing the risk of coronary artery disease and ischemic cerebrovascular disease in men and women respectively. The benefit of receiving low-dose aspirin (75-160 mg/d) clearly overcomes the risk of hemorrhagic complications in subjects with a coronary heart disease risk of $\geq 1\%$ per year ($\geq 10\%$ in 10 years). Despite this evidence, the use of low-dose aspirin as a primary prevention strategy is not fully established yet. The application of the current recommendations of aspirin use in primary prevention could be beneficial in the Colombian population, especially because evidence shows a greater susceptibility to present high levels of chronic low-degree inflammation associated to a greater cardiovascular risk in our population. However, further studies are needed to confirm this hypothesis.

KEYWORDS: aspirin, prevention, risk-benefit, coronary artery disease, inflammation.

(Rev Colomb Cardiol 2008; 15: 223-230)

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares, incluyendo la enfermedad coronaria, la enfermedad cerebrovascular y la enfermedad arterial periférica, son la principal causa de morbilidad y mortalidad en Colombia (1).

Durante las últimas tres décadas, se observó que la tasa de muerte por enfermedad cardíaca isquémica pasó de 75.9/100.000 en 1980-1984 a 97.3/100.000 en 1990-1996, aproximadamente un aumento de 2,4% por año, constituyéndose en un problema prioritario de salud para nuestro país (2).

El uso de aspirina como estrategia de prevención secundaria en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida, tiene amplia aceptación. Numerosos estudios realizados en este tipo de pacientes, demuestran que la terapia antiplaquetaria con aspirina reduce el riesgo de presentación de nuevos eventos como infarto agudo del miocardio y accidentes cerebrovasculares en 34 y

(1) Instituto de Investigaciones, Fundación Cardiovascular de Colombia, Floridablanca, Santander, Colombia.

(2) Dirección de Investigaciones, Facultad de Medicina, Universidad de Santander UDES, Bucaramanga, Santander, Colombia.

Correspondencia: Patricio López-Jaramillo, MD.; PhD. Calle 155 A # 23-58, tercer piso, Floridablanca, Santander, Colombia. Teléfono: +57-7-6399292 Ext.: 345, Fax: +57-7-6392744. Correo electrónico: jplopezj@hotmail.com

Recibido: 26/02/08. Aprobado: 11/07/08.

25% respectivamente (3). En personas sin enfermedad cardiovascular, es controversial el uso de aspirina como estrategia de prevención. Sin embargo, en los últimos años se publicaron seis grandes ensayos clínicos que permitieron establecer que la administración de aspirina aporta beneficios significativos en la prevención de enfermedad coronaria, en hombres, y de enfermedad cerebrovascular isquémica, en mujeres (4-9).

El objetivo de este artículo es hacer una revisión de la evidencia científica disponible acerca del uso de la aspirina en prevención primaria así como de las recomendaciones internacionales actuales, y aportar elementos de discusión acerca de las implicaciones de la aplicación de estas guías de manejo en la población colombiana.

Efectos de la aspirina en la reducción de la morbilidad y mortalidad cardiovascular

Durante las últimas dos décadas se publicaron seis grandes ensayos clínicos aleatorizados y controlados, que se diseñaron con el objetivo de valorar la eficacia de la aspirina en la prevención de la enfermedad cardiovascular: El *British Male Doctors' Trial* (BDT), el *Physicians' Health Study* (PHS), el *Trombosis Prevention Trial* (TPT), el *Hypertension Optimal Treatment Trial* (HOT), el *Primary Prevention Project* (PPP) y por último el *Women's Health Study* (WHS) (4-9).

En la tabla 1 se muestran las características generales de los seis estudios, los cuales incluyeron un total de 95.456. Los ensayos clínicos tuvieron una duración de entre 3 y 10 años. Tres de los estudios incluyeron sólo hombres, uno reclutó sólo mujeres y los dos restantes incluyeron sujetos de ambos géneros. Las dosis de aspirina oscilaron entre 75 y 500 mg/día. La mayoría de los participantes fueron adultos de mediana edad, aunque cinco de los seis estudios incluyeron un número sustancial de pacientes mayores de 65 años. Los dos primeros ensayos clínicos que reportaron los efectos de la aspirina en la prevención del riesgo cardiovascular en hombres sanos, fueron el PHS y el BDT (4, 5). El estudio PHS fue un ensayo clínico, aleatorizado, controlado con placebo con un diseño factorial 2 x 2 cuyo objetivo fue determinar si una baja dosis de aspirina disminuía la mortalidad cardiovascular y si la administración de β -caroteno tenía alguna influencia en la incidencia de cáncer entre médicos estadounidenses aparentemente sanos. Este estudio reclutó sujetos entre 40 y 84 años de edad y observó una reducción de 18% (RR: 0,82; IC 95%: 0,70-0,96) en un desenlace global compuesto por infarto agudo del miocardio, accidente cerebrovascular y muerte cardiovascular. Adicionalmente, el uso de aspirina se asoció con una disminución de 44% en el riesgo de presentar infarto agudo del miocardio no fatal (RR: 0,56; IC 95%: 0,45-0,70).

Tabla 1.
CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS DE PREVENCIÓN PRIMARIA CON ASPIRINA.

Variable	BDT	PHS	TPT	HOT	PPP	WHS
Referencia	4	5	6	7	8	9
Año	1988	1989	1998	1998	2001	2005
Localización	Reino Unido	Estados Unidos	Reino Unido	26 países	Italia	Estados Unidos
Número total de pacientes	5.139	22.071	5.085	18.790	4.495	39876
Mujeres (%)	0	0	0	47	58	100
Tipo de pacientes	Médicos hombres saludables	Médicos hombres saludables	Hombres con alto riesgo cardiovascular	Hombres y mujeres con hipertensión arterial	Hombres y mujeres con uno o más factores de riesgo cardiovascular	Mujeres sanas trabajadoras de la salud
Edad promedio (años)	<60 a (46,9%) 60-69 a (39,3%) 70-79 a (13,9%)	53	57,5	61,5	60 a (29%) 60-69 a (45%) 70-79 a (24%)	54.6
Dosis de aspirina	500 mg/d	325 mg/cada dos días	75 mg/d	75 mg/d	100 mg/d	100mg/cada dos días
Tratamiento del grupo control	Sin placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Sin placebo	Placebo
Duración del tratamiento (años)	5,8	5	6,8	3,8	3,6	10,1

En el ensayo PHS la aspirina redujo de manera significativa la frecuencia de enfermedad coronaria no fatal y en el estudio BDT no se observó disminución alguna en la ocurrencia de este desenlace (5). En este ensayo clínico realizado en 5.139 médicos ingleses, tampoco se observaron efectos sobre la ocurrencia de eventos cerebrovasculares o muerte de origen cardiovascular (Tabla 2). Esta divergencia de resultados se atribuyó a la falta de poder del estudio BDT para encontrar diferencias estadísticamente significativas (10). Adicionalmente, se cuestionó la validez de los resultados de este ensayo clínico por la falta de control con placebo, el alto grado de discontinuación del tratamiento (39%) y la falta de monitorización de la ingestión de aspirina.

Los resultados del estudio PHS se confirmaron más tarde con los estudios TPT y HOT. En el primero, se aleatorizaron 5.085 hombres con edad entre 45 y 69 años y alto riesgo cardiovascular, en un diseño factorial 2 x 2, a recibir aspirina o placebo, con y sin warfarina. Este ensayo demostró una reducción significativa del riesgo de infarto agudo del miocardio no fatal de 32% (IC 95% 12,00-48,00) con el uso de aspirina (6).

De manera similar, en el estudio HOT, que incluyó 18.790 hombres y mujeres con presión arterial diastólica entre 100 y 115 mm Hg, la aspirina disminuyó el riesgo de presentar infarto del miocardio en 36% (IC 95% 15,00-51,00) (7).

Posteriormente, en el estudio PPP, la aspirina redujo la frecuencia de muertes de origen cardiovascular (RR: 0,56, IC 95%: 0,31-0,99) y mostró, además, una disminución de 23% (RR: 0,77; IC 95%: 0,62-0,95) en un desenlace global compuesto por muerte cardiovascular, infarto agudo del miocardio no fatal, accidente isquémico transitorio, accidente cerebrovascular, angina y enfermedad arterial periférica (8).

En resumen, estos primeros cinco ensayos mostraron un claro beneficio de la aspirina en la reducción de eventos cardiovasculares (11). Sin embargo, debido a que la muestra de sujetos incluida estuvo compuesta en su mayoría por hombres, fue necesario esperar a la publicación de los resultados del estudio WHS para conocer la efectividad de la aspirina en prevención de enfermedad cardiovascular en mujeres (9). En este ensayo clínico que incluyó 39.876 mujeres sanas mayores de 45 años, la profilaxis con aspirina durante 10 años no tuvo efectos significativos en la reducción de eventos relacionados con enfermedad coronaria. No obstante y a diferencia de los estudios anteriores realizados en hombres, la aspirina redujo de modo significativo el riesgo de presentar enfermedad cerebrovascular isquémica (RR: 0,76, IC 95%: 0,63-0,93). El análisis por subgrupos de edad, evidenció que la aspirina sí fue efectiva en la reducción de eventos cardiovasculares (RR: 0,74) y de infarto agudo del miocardio (RR: 0,66) en mujeres mayores de 65 años.

Tabla 2.

EFFECTOS DEL TRATAMIENTO CON ASPIRINA EN DESENLACES CARDIOVASCULARES EN ESTUDIOS DE PREVENCIÓN PRIMARIA.

Estudio	Enfermedad cardiovascular*	IAM no fatal	ACV isquémico no fatal	Mortalidad cardiovascular**
BDT	NS	NS	NS	NS
PHS	RR: 0,82 IC 95%: 0,70-0,96	RR: 0,56 IC 95%: 0,45-0,70	NS	NS
TPT	NS IC 95%: 0,52-0,88	RR: 0,68	NS	NS
HOT	RR: 0,85 IC 95%: 0,73-0,99	RR: 0,64 IC 95%: 0,49-0,85	NR	NS
PPP	RR: 0,77 IC 95%: 0,62-0,95	NS	NS	RR: 0,56 IC 95%: 0,31-0,99
WHS	NS	NS IC 95%: 0,63-0,93	RR: 0,76 NS	
TOTAL† IC 95: 0,79-0,92	RR: 0,85 IC 95%: 0,67-0,85	RR: 0,75 NS	NS	

IAM: infarto agudo del miocardio; ACV: accidente cerebrovascular. *Muerte de origen cardiovascular, accidente cerebrovascular no fatal o infarto agudo del miocardio no fatal. ** Muerte relacionada con enfermedad coronaria o enfermedad cerebrovascular. † Datos de riesgo total extraídos de Bartolucci y colaboradores (12). NS: no significativa; NR: incidencia no reportada.

Al sumar todos los eventos que se reportan en los seis estudios en mención, se contabilizaron en total 1.492 infartos agudos del miocardio, 1.222 accidentes cerebrovasculares y 1.140 muertes de origen cardiovascular en 95.456 pacientes. Un meta-análisis realizado por Bartolucci y colaboradores (12) valoró las diferencias en la frecuencia de estos desenlaces entre 48.570 sujetos tratados con aspirina y 46.886 que recibieron placebo en estos estudios. Se encontró que el uso de aspirina se asocia con una reducción global significativa de 14,8% (IC 95%: 8,00-21,00) en el riesgo de presentar un desenlace compuesto de infarto agudo del miocardio no fatal, accidente cerebrovascular y muerte de origen cardiovascular. Cuando se realizó el análisis de los desenlaces por separado, se encontró que el efecto benéfico de la aspirina estaba representado por la reducción del riesgo de presentar infarto agudo del miocardio no fatal (RRR: 24,5%; IC 95%: 15,00-33,00) y enfermedad coronaria fatal y no fatal (RRR: 22,8%, IC 95%: 14,00-30,00). Los efectos sobre la incidencia de enfermedad cerebrovascular, así como de muerte de origen cardiovascular en general, no alcanzaron la significancia estadística suficiente. Otro meta-análisis reciente exploró la presencia de diferencias de género en la efectividad de la aspirina en la prevención cardiovascular (13). Este estudio encontró que mientras en hombres el uso de aspirina previene la aparición de infarto agudo del miocardio (RR: 0,68, IC 95%: 0,54-0,86) sin efectos en la incidencia de enfermedad cerebrovascular; en las mujeres sucede todo lo contrario, con una reducción significativa del riesgo de accidente cerebrovascular isquémico (RR: 0,76; IC 95%: 0,63-0,93) y ningún efecto sobre la mortalidad o morbilidad por enfermedad coronaria. Se exponen diversas razones para explicar la presencia de estas diferencias entre hombres y mujeres. Una posibilidad es que la aspirina reduce el riesgo de accidente cerebrovascular en mujeres y no en hombres, simplemente porque las mujeres tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedad cerebrovascular que enfermedad coronaria (14). De igual forma, otros factores que podrían involucrarse en la producción de diferentes respuestas biológicas a la aspirina entre hombres y mujeres, serían las diferencias de género en el metabolismo de los salicilatos, respuesta plaquetaria o reactividad vascular (15, 16). Sin embargo, en recientes informes se cuestiona la existencia de diferencias de género reales en la prevención cardiovascular con aspirina (17). Al parecer los resultados divergentes entre hombres y mujeres podrían relacionarse también con aspectos metodológicos que no se tuvieron en cuenta en el ensayo clínico WHS, el cual es la principal fuente de información

sobre los efectos de la aspirina en mujeres. Entre otras cosas, 85% de las mujeres incluidas en este estudio presentaban un riesgo coronario de menos de 5% a diez años según el índice de Framingham, lo que con seguridad influyó en el bajo número de infartos presentados, disminuyendo el poder del estudio para encontrar diferencias significativas en este desenlace. Adicionalmente, las mujeres tienden a desarrollar enfermedad coronaria entre 10 y 15 años después que los hombres. Esto puede explicar por qué en este estudio sólo se observó un efecto benéfico de la aspirina en las mujeres mayores de 65 años, en quienes se presentó la mayoría de eventos coronarios (9). Al evaluar estos resultados, se puede afirmar que aunque existe consenso acerca de los beneficios de la aspirina en la prevención de enfermedad cardiovascular en hombres de mediana edad, aún se requieren estudios adicionales que evalúen la efectividad de esta terapia en mujeres menores de 65 años con riesgo cardiovascular moderado.

Recomendaciones actuales de manejo y costo-efectividad del uso de la aspirina en prevención cardiovascular

Se han publicado diversas recomendaciones acerca del uso de la aspirina en la prevención de la enfermedad cardiovascular. El punto crítico en estas guías de manejo, es la identificación del nivel en el cual el beneficio de la prevención del riesgo de enfermedad cardiovascular, supera al riesgo de sangrado. Por este motivo, el conocimiento del riesgo absoluto en cada individuo a intervenir es clave en la toma de decisiones acerca de instituir o no la profilaxis con aspirina. En general, se utilizan diversos algoritmos como el derivado del Framingham *Heart Study* para facilitar la valoración del riesgo absoluto de eventos coronarios en pacientes individuales (18). Se considera que estas herramientas que incorporan información específica acerca de múltiples factores de riesgo, son más precisas en la estimación del riesgo cardiovascular global en comparación con la categorización subjetiva que se basa en contar el número de factores de riesgo de un individuo (19, 20).

El *US Preventive Services Task Force* de 2002 (11, 21), con base en los resultados de los primeros cinco ensayos clínicos publicados, determinó que cuando el riesgo absoluto de eventos coronarios a cinco años de una persona alcanza el 5%, el tratamiento con aspirina reduce el riesgo coronario en 0,3% por año e incrementa el riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico en 0,02% y de sangrado gastrointestinal mayor en 0,06%

por año. En contraste, cuando el riesgo absoluto a cinco años es de 1%, el tratamiento con aspirina reduce tan sólo en 0,06% por año el riesgo de eventos coronarios, igualando el incremento en el riesgo de sangrado. Con base en estos análisis en cuanto a los beneficios y los riesgos, el *US Preventive Services Task Force* consideró que el tratamiento con aspirina sería favorable para los pacientes con riesgo de enfermedad coronaria a diez años igual o superior a 6% en la escala de Framingham, al reducir en 0,16% por año el riesgo de eventos coronarios. Luego, la Asociación Americana del Corazón (AHA) (22) coincidió con los análisis del estudio en mención, pero decidió aumentar el nivel de riesgo cardiovascular absoluto recomendable para el inicio de profilaxis con aspirina de 6% establecido previamente, a 10% a diez años según la escala de Framingham. Esta decisión tuvo el ánimo de aumentar la probabilidad de un balance positivo entre la reducción del riesgo coronario sobre el riesgo de sangrado intracerebral y gastrointestinal causado por la aspirina. De igual forma, la AHA recomendó hacer una evaluación del riesgo global cardiovascular cada cinco años, en especial en adultos mayores de 40 años, para determinar la necesidad de iniciar terapias de prevención primaria, entre ellas el uso de aspirina a dosis entre 75 y 160 mg por día. Por último, el Consenso de Expertos de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), publicó unas guías aún más conservadoras en lo que se refiere al nivel de riesgo necesario para iniciar profilaxis con aspirina (23). La ESC recomendó el uso de aspirina en aquellos sujetos con riesgo para enfermedad arterial coronaria mayor o igual a 3% por año. Sin embargo, este consenso también admite que la información derivada de los primeros cuatro ensayos clínicos de prevención primaria (4-7), sugiere que la aspirina es un tratamiento seguro en sujetos con riesgo coronario mayor o igual a 1,5% por año.

Diversos estudios evaluaron la costo-efectividad del uso de la aspirina en la prevención de la enfermedad cardiovascular y hallaron adecuados niveles de eficiencia a menores niveles de riesgo que los que recomienda la ESC y más acordes con las indicaciones de la AHA y el *US Preventive Services Task Force*. Pignone y colaboradores (24) realizaron un análisis de costo-utilidad de la aspirina en la prevención de la enfermedad coronaria. Estos investigadores utilizaron un modelo Markov y calcularon el costo por años de vida ajustados por calidad (QALY) que se obtienen con la profilaxis con aspirina en sujetos sin historia previa de enfermedad cardiovascular. En este estudio se observó que en individuos con un riesgo de enfermedad coronaria de 7,5% a 10 años, la aspirina

prolonga la esperanza de vida (incremento de QALY) a un menor costo en comparación con sujetos sin tratamiento. Sin embargo, en sujetos con riesgos de 2,5% y de 5% a diez años, la profilaxis con aspirina fue menos costo-efectiva que no recibir tratamiento alguno. Este análisis se realizó asumiendo un riesgo anual de veinte accidentes cerebrovasculares hemorrágicos por cada 100.000 usuarios de aspirina y un riesgo máximo anual de 4,9% para hemorragia gastrointestinal. Recientemente, un estudio realizado en cuatro países europeos (España, Alemania, Reino Unido e Italia) (25) afirmó que la administración de aspirina a sujetos con un riesgo anual mayor o igual a 1%, es suficientemente costo-efectiva para recomendar su uso en estos países, lo que da soporte a las guías de la AHA.

A pesar de la probada costo-efectividad de la aspirina, el uso de este medicamento en la prevención de la enfermedad cardiovascular aún está muy por debajo de lo recomendable. En un estudio realizado por Stafford y colaboradores (26) en Estados Unidos, se encontró que de la población con riesgo cardiovascular intermedio asistente a los servicios ambulatorios de salud en el año 2003, tan sólo 16,3% recibía aspirina como profilaxis para enfermedad cardiovascular. El uso de aspirina en esta población fue incluso menor al de las estatinas, a pesar de su perfil de costo-efectividad más favorable (27). Entre los factores que se asociaron con una menor utilización de la aspirina estuvieron el género femenino, la edad menor a 55 años y la falta de valoración por un médico cardiólogo. Así mismo, en un estudio poblacional realizado en Suiza (28) se encontró que solamente 9% de las personas con riesgo entre 6% y 20% a diez años, recibía aspirina. Los autores de este estudio estimaron que el uso de aspirina, de acuerdo con las recomendaciones actuales, podría reducir hasta 2.348 de las 24.310 muertes por enfermedad coronaria que se espera que ocurran en Suiza durante los próximos diez años. Estos resultados muestran que a pesar de los beneficios demostrados, el uso de aspirina en Estados Unidos y Europa está muy por debajo de lo recomendable. En Latinoamérica se carece de estudios poblacionales que muestren la frecuencia del uso de aspirina en la prevención de la enfermedad cardiovascular, pero es de esperarse un porcentaje similar o aún menor de pacientes que reciben esta terapia. La implementación de profilaxis con aspirina en pacientes con riesgo intermedio, podría reducir de gran manera el impacto de la enfermedad cardiovascular en nuestra sociedad, por lo que se hace necesario estimular su uso de acuerdo con las recomendaciones vigentes (29).

Implicaciones de la prevención de la enfermedad cardiovascular con aspirina en la población colombiana

Algunos estudios hechos en poblaciones diferentes a la estadounidense, sugieren que las guías para prevención de la enfermedad cardiovascular con aspirina publicadas en los Estados Unidos, pueden no ser del todo aplicables para otros países con diferentes niveles de riesgo para enfermedad coronaria y hemorragia intracerebral (30). Morimoto y colaboradores (31) reportaron que para alcanzar un adecuado balance de riesgo/beneficio en la población japonesa, la profilaxis con aspirina debía iniciarse sólo en aquellos sujetos con un riesgo de 6% a 14% de enfermedad coronaria a cinco años, en contraste con el riesgo de 3% que sugiere el *US Preventive Services Task Force* o del 5% que estima la AHA. Los autores indicaron que la probable causa para este menor beneficio de la aspirina, podría ser que la incidencia de enfermedad coronaria en Japón es tres veces menor que la de Estados Unidos, mientras que la incidencia de enfermedad cerebrovascular hemorrágica es aproximadamente tres veces más alta. Otro factor a tener en cuenta antes de aplicar las guías estadounidenses en otro país, es la validez de la escala de Framingham para estimar el riesgo cardiovascular en determinada población. Se observa que en algunos países con baja prevalencia de enfermedad coronaria, la escala de Framingham puede sobre-estimar el riesgo de enfermedad cardiovascular (32, 33). Así, se ha propuesto que en este tipo de países se debe realizar una calibración de las ecuaciones de Framingham de acuerdo con la prevalencia de enfermedad coronaria y con los valores promedio de los factores de riesgo en la población de estudio (18).

En Colombia la incidencia de enfermedad coronaria es menor que la de Estados Unidos; sin embargo, en nuestra población ésta aumenta rápidamente cada año, mientras que en la norteamericana tiende a disminuir (34). Además, la población hispana parece tener mayor susceptibilidad para presentar resistencia a la insulina, alteraciones metabólicas y enfermedad cardiovascular en comparación con la población caucásica (35), lo que hace suponer que nuestra población podría presentar niveles similares o aun mayores de riesgo cardiovascular a los que se describen para la población estadounidense con los mismos puntos de corte de la escala de Framingham. Por este motivo, se podría pensar que la aplicación de la escala de Framingham en la población colombiana, incluso puede subestimar el riesgo de enfermedad cardiovascular a diferencia de otras poblaciones como la japonesa o la europea.

Otro factor que sugiere mayor susceptibilidad a desarrollar enfermedad cardiovascular en población hispana, es la presencia de mayores niveles de inflamación de bajo grado asociados a menores niveles de obesidad que los que se reportan para la población caucásica (35). El tejido adiposo no es sólo un reservorio de energía, sino también un órgano secretor activo que libera factores del complemento y citocinas proinflamatorias en la circulación, particularmente IL-6 y TNF- α , que a su vez estimulan la producción hepática de proteína C-reactiva (36). Se dice que la proteína C reactiva elevada es un factor clave en el desarrollo de enfermedad vascular (37-39), pues ocasiona daño vascular a través de múltiples mecanismos, entre los cuales se encuentran la inducción de la activación del complemento, la estimulación de la producción del factor tisular y el aumento en la infiltración de monocitos en la pared vascular, lo que promueve la formación de placas ateroscleróticas (37). Adicionalmente, la inflamación crónica de bajo grado caracterizada por niveles altos de proteína C reactiva, puede alterar la capacidad del endotelio vascular para producir óxido nítrico, lo cual lleva a vasoconstricción, hipertensión y aterosclerosis (36-38).

Es interesante especular que la presencia de mayores niveles inflamatorios en nuestra población asociados a obesidad abdominal y a infecciones crónicas subclínicas, puede ser un factor determinante de una mayor reducción del riesgo cardiovascular con la profilaxis con aspirina, en comparación con lo que previamente reportaron otros países. Se considera que el efecto cardioprotector de la aspirina se debe a su efecto antiplaquetario; sin embargo, algunos hallazgos hacen suponer que los efectos benéficos de la aspirina podrían deberse también, al menos parcialmente, a su efecto anti-inflamatorio. Ridker y colaboradores (40), en un sub-análisis del estudio PHS, reportaron que la administración de 325 mg de aspirina en días alternados, produjo una reducción de 44% en el riesgo de infarto agudo del miocardio, si bien los pacientes con los niveles más altos de proteína C reactiva fueron los que presentaron la mayor reducción del riesgo. En otro estudio, Kennon y colaboradores (41) encontraron que el valor predictivo de la proteína C reactiva para muerte e infarto del miocardio a doce meses en pacientes con angina inestable, fue influenciado por el tratamiento con aspirina. Así, el riesgo relativo para eventos cardiovasculares asociado con un incremento en 1 desviación estándar en las concentraciones de proteína C reactiva, fue de 2,64 (IC 95%: 1,22-5,72) en pacientes no tratados con aspi-

rina en comparación con un riesgo de 0,98 (IC 95%: 0,60-1,62) en sujetos que recibían aspirina. Estos datos dan soporte a la hipótesis que los efectos benéficos de la aspirina en la reducción de eventos coronarios agudos y cerebrovasculares, que se atribuyen a su acción antiplaquetaria, también podrían relacionarse con la reducción en los niveles de marcadores inflamatorios y, como consecuencia, en la mejoría de la disfunción endotelial. De hecho, en algunos experimentos la administración aguda de aspirina redujo de manera significativa las anomalías vasculares características de los pacientes con enfermedad cardiovascular (42).

Conclusión

El uso de aspirina en la prevención de enfermedad cardiovascular muestra efectividad en la reducción del riesgo de infarto agudo del miocardio y enfermedad cerebrovascular isquémica en hombres y mujeres respectivamente. Existen diversas recomendaciones acerca del nivel adecuado de riesgo en el cual se debe iniciar la profilaxis con aspirina. Sin embargo, los meta-análisis de los ensayos clínicos realizados hasta el momento, así como los análisis de costo-efectividad, muestran que la recomendación de la AHA, acerca de implementar terapia con aspirina en sujetos con un riesgo cardiovascular mayor o igual a 10% a diez años según la escala de Framingham, es la que aporta el balance de riesgo/beneficio más adecuado. A pesar de esta evidencia, aún deben efectuarse estudios adicionales en población femenina con riesgo cardiovascular moderado y en adultos mayores, con el objetivo de determinar el beneficio real de la profilaxis con aspirina en estos pacientes. Además, es imprescindible llevar a cabo estudios que valoren el riesgo/beneficio en poblaciones del tercer mundo, las cuales experimentan un comportamiento explosivo en la morbi-mortalidad cardiovascular, asociado a una mayor sensibilidad a desarrollar inflamación de bajo grado y disfunción endotelial a menores niveles de obesidad abdominal, situación que se agrava por la presencia de enfermedades infecciosas y parasitarias crónicas. Mientras no se tengan resultados de estos estudios y dada la poca utilización de aspirina a bajas dosis, la cual es una intervención económica, parece que sería necesario estimular su uso. Creemos que la población colombiana podría beneficiarse de la aplicación de las guías terapéuticas actuales de profilaxis con aspirina, sobre todo por la evidencia que muestra niveles elevados de inflamación crónica de bajo grado asociados a un mayor riesgo cardiovascular. No obstante, se requieren más estudios que confirmen esta apreciación empírica.

Bibliografía

1. Ministerio de la Protección Social. Situación de Salud En Colombia -Indicadores Básicos, año 2006. [Consultado 15 de diciembre de 2007]. Disponible en: <http://www.minproteccionsocial.gov.co>.
2. López-Jaramillo P, Casas JP, Bautista L, Serrano NC, Morillo CA. An integrated proposal to explain the epidemic of cardiovascular disease in a developing country. From socioeconomic factors to free radicals. *Cardiology* 2001; 96: 1-6.
3. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
4. Peto R, Gray R, Collins R. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988; 296: 313-316.
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: 129-135.
6. The Medical Research Council's General Research Framework. Thrombosis prevention trial: Randomized 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: 233-241.
7. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, 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: 1755-1762.
8. Collaborative Group of the Primary Prevention Project (PPP). Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: A randomized trial in general practice. *Lancet* 2001; 357: 89-94.
9. 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.
10. Eidelman RS, Hebert PR, Weisman SM, Hennekens CH. An update on aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2006-2010.
11. Hayden M, Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular disease events: a summary of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002; 136: 161-172.
12. Bartolucci AA, Howard G. Meta-analysis of data from the six primary prevention trials of cardiovascular events using aspirin. *Am J Cardiol* 2006; 98: 746-750.
13. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown DL. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: A sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295: 306-313.
14. Hung J. Aspirin for primary prevention of cardiovascular disease in women: does sex matter? *Med J Aust* 2006; 184: 260-261.
15. Iemolo F, Martiniuk A, Steinman DA, Spence JD. Sex differences in carotid plaque and stenosis. *Stroke* 2004; 35: 477-481.
16. Montgomery PR, Berger LD, Miteno PA, Sitar DS. Salicylate metabolism: effects of age and sex in adults. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 39: 571-576.
17. Hennekens CH, Hollar D, Baigent C. Sex-related differences in response to aspirin in cardiovascular disease: An untested hypothesis. *Nature Clinical Practice* 2006; 3: 4-5.
18. D'Agostino RB Sr., Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA* 2001; 286: 180-187.
19. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837-1847.
20. Velez S. Evaluación del riesgo cardiovascular global: una necesidad. *Rev Col Cardiol* 2006; 13: 139-140.
21. U.S. Preventive Services Task Force LE. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: recommendation and rationale. *Ann Intern Med* 2002; 136: 157-160.
22. 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: 388-391.

23. Patrono C, Bachmann F, Baigent C, Bode C, De Caterina R, Charbonnier B, et al. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57: 963-980.
24. Pignone M, Earnshaw S, Tice JA, Pletcher MJ. Aspirin, statins, or both drugs for the primary prevention of coronary heart disease events in men: A cost-utility analysis. *Ann Intern Med* 2006; 144: 326-336.
25. Lamotte M, Annemans L, Evers T, Kubin M. A multi-country economic evaluation of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease. *Pharmacoeconomics* 2006; 24: 155-169.
26. Stafford RS, Monti V, Ma J. Underutilization of aspirin persists in US ambulatory care for the secondary and primary prevention of cardiovascular disease. *PLoS Med* 2005; 2: e353.
27. Drummond A, Kwok S, Morgan J, Durrington PN. Costs of aspirin and statins in general practice. *QJM* 2001; 95: 23-26.
28. Rodondi N, Cornuz J, Marques-Vidal P, et al. Aspirin use for the primary prevention of coronary heart disease: a population-based study in Switzerland. *Prev Med* 2007 [Epub ahead of print].
29. Maciosek MV, Coffield AB, Edwards NM, Flottemesch TJ, Goodman MJ, Solberg LI. Priorities among effective clinical preventive services: results of a systematic review and analysis. *Am J Prev Med* 2006; 31: 52-61.
30. Rodondi N, Bauer DC. Assessing the risk/benefit profile before recommending aspirin for the primary prevention of cardiovascular events. *Am J Med* 2004; 117: 528-530.
31. Morimoto T, Fukui T, Lee TH, Matsui K. Application of U.S. guidelines in other countries: aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in Japan. *Am J Med* 2004; 117: 459-468.
32. Liu J, Hong Y, D'Agostino RB, Sr., et al. Predictive value for the Chinese population of the Framingham CHD risk assessment tool compared with the Chinese Multi-provincial Cohort Study. *JAMA* 2004; 291: 2591-2599.
33. Bastuji-Garin S, Deverly A, Moyse D, Castaigne A, et al. The Framingham prediction rule is not valid in a European population of treated hypertensive patients. *J Hypertens* 2002; 20: 1973-1980.
34. Cubillos-Garzón LA, Casas JP, Morillo CA, Bautista LE. Congestive heart failure in Latin America: the next epidemic. *Am Heart J* 2004; 147: 412-417.
35. Lopez-Jaramillo P, Pradilla LP, Castillo VR, Lahera V. Socioeconomic pathology as a cause of regional differences in the prevalence of metabolic syndrome and pregnancy-induced hypertension. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60: 168-178.
36. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 972-978.
37. de Ferranti S, Rifai N. C-reactive protein and cardiovascular disease: a review of risk prediction and interventions. *Clin Chim Acta* 2002; 317: 1-15.
38. Bautista LE, López-Jaramillo P, Vera LM, Casas JP, Otero AP, Guaracao AI. Is C-reactive protein an independent risk factor for essential hypertension? *J Hypertens* 2001; 19: 857-861.
39. López-Jaramillo P, Casas JP, Morillo CA. C-reactive protein and cardiovascular diseases in Andean population [Letter]. *Circulation* 2002; 105: E10.
40. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973-979.
41. Kennon S, Price CP, Mills PG, Ranjadayalan K, Cooper J, Clarke H, Timmis AD. The effect of aspirin on C-reactive protein as a marker of risk in unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1266-1270.
42. Husain S, Andrews NP, Mulcahy D, Panza JA, Quyyumi AA. Aspirin improves endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 1998; 97: 716-720.