

Aspirina ¿no más para prevención primaria?

José Ildefonso Arocha Rodulfo*

Resumen

El uso de dosis baja de aspirina en prevención primaria de eventos cardiovasculares (CV) en sujetos sanos o aparentemente sanos es un tópico ampliamente debatido. Muchos argumentos indican que la “prevención primaria” es solo una definición convencional y que la transición a la prevención secundaria representa un continuo de elevación de valores del riesgo CV. Aunque no hay pruebas consistentes de la eficacia de la aspirina en diferentes niveles de riesgo CV, en las poblaciones de riesgo bajo parece ser menos eficiente. Esta revisión de los tres nuevos estudios aleatorios señalan que tanto los adultos aparentemente sanos y los pacientes con diabetes obtienen muy poco beneficio protector de la aspirina considerando el incremento en el riesgo de eventos de sangrado severo.

Palabras clave: Aspirina; prevención primaria; enfermedad cardiovascular; diabetes.

No more Aspirine for Primary Prevention?

José Ildefonso Arocha Rodulfo

Abstract

The use of low-dose aspirin in primary prevention of cardiovascular (CV) events in healthy or apparently healthy people is a widely debated topic. Many arguments indicate that “primary prevention” is only a conventional definition and that the transition from primary to secondary prevention represents a continuum of increasing levels of CV risk. Although there are no consistent proofs of efficacy of aspirin at different CV risk levels, in low-risk population aspirin appear to be less efficient. This review of three new randomized trials indicated that both the apparently healthy adults and patients with diabetes would derive little protective benefit from aspirin considering the increased risk of severe bleeding events.

Key words: Aspirin; primary prevention; cardiovascular disease; diabetes.

Introducción

Pocos medicamentos en la historia de la medicina han logrado un éxito tan sorprendente en diversas áreas terapéuticas como el ácido acetilsalicílico (AAS), mejor conocido como la fiel y tradicional aspirina, cuyos efectos beneficiosos en la lucha contra los procesos vasculares centraron la mayor atención en la investigación por más de una centuria, convirtiéndose así en un paradigma de los medicamentos⁽¹⁾. Sin embargo, desde hace algunas décadas se han venido sucediendo una serie de

* Médico cardiólogo. Capítulo de Hipertensión Arterial de la Sociedad Venezolana de Cardiología. Caracas, Venezuela.
Email: jiarocha@gmail.com

ASPIRINA ¿NO MÁS PARA PREVENCIÓN PRIMARIA?

estudios clínicos que han puesto en entredicho la supuesta solidez del beneficio de esta droga, específicamente en el caso de la prevención primaria cardiovascular, siendo los publicados recientemente los de mayor integridad en lo que a metodología de la investigación clínica se refiere y que son la razón del presente artículo de revisión.

Antecedentes

El uso del AAS en la patología cardiovascular tiene un largo historial que se remonta a los artículos relacionados con las observaciones personales del Dr. Lawrence Craven, un médico general en una población de California (EE.UU.), reportados en revistas científicas locales entre 1950 y 1953, basados en el análisis de una cohorte de 8.000 pacientes a quienes les había prescrito AAS y ninguno de ellos presentó evento coronario alguno, asumiendo así que la droga ejercía un efecto beneficioso sobre la coagulación y trombosis coronaria⁽²⁾. De hecho, Craven sustentó su trabajo en la observación de la ocurrencia de sangrado en pacientes operados de amigdalectomía o tonsilectomía en quienes se les indicaba AAS masticable para el dolor.

Si bien las publicaciones de Craven no cumplen con el rigor de la metodología de investigación actual, sus resultados sirvieron de motivación, años más tarde, para la implementación y desarrollo del Physicians' Health Study, un ensayo icónico con más de 11.000 pacientes médicos en los dos brazos del estudio aleatorio y doble ciego: AAS y placebo⁽³⁾. El brazo de AAS fue interrumpido al cabo de 60 meses por una reducción significativa del riesgo relativo de 44% de infarto de miocardio, aunque con un incremento del 32% en el riesgo de sangrado.

Existe una voluminosa evidencia del beneficio del AAS en la prevención secundaria CV, donde los meta análisis como el de Antithrombotic Trialists' Collaboration⁽⁴⁾ (ATT) publicado hace más de una década, mostró una reducción en el riesgo de infarto de miocardio (IM), ictus y muerte cardiovascular del 35%, 25% y 15%, respectivamente. Después de un ictus o IM, el uso de AAS se tradujo en 36 menos eventos de recurrencia de IM, ictus o muerte de causa CV por cada 1000 pacien-

tes tratados frente al riesgo de 1 a 2 sangrados mayores.

Por el contrario, los hallazgos de estudios clínicos y meta análisis sobre sus efectos en prevención primaria no son homogéneos. De hecho, las evaluaciones de los estudios clínicos en sujetos con riesgo cardiovascular (RCV) predominante, muy bajo mostraron que la disminución en la frecuencia de eventos era casi equivalente al incremento del sangrado⁽⁴⁻⁸⁾, limitando así su uso a los pacientes con RCV elevado y evitando su empleo en los de riesgo bajo, quienes representan la mayoría en la población de prevención primaria y en quienes ocurre una gran proporción de eventos CV.

De hecho, en el meta análisis del ATT⁽⁴⁾ con 95.000 pacientes se demostró una reducción relativa de un punto final combinado de muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio e ictus del orden de 12%, a expensas de un aumento del riesgo de sangrado del 30% razón por lo cual no se justificaba su uso en sujetos con riesgo moderado a bajo. Otro meta análisis publicado en el año 2012⁽⁷⁾, con más de 100.000 pacientes, confirmó la reducción de eventos, sobre todo de infarto agudo de miocardio, pero nuevamente con un aumento significativo del sangrado.

El más reciente meta análisis de Mahmoud y colaboradores⁽⁹⁾, en 157.248 adultos sin ECV establecida, se definió el punto final primario de eficacia como mortalidad total y el de seguridad como la ocurrencia de sangrado mayor; durante el seguimiento de 6,6 años, el uso de AAS no estuvo asociado con una menor incidencia de mortalidad total pero sí mostró asociación con una elevada frecuencia de sangrado mayor y hemorragia intracraneal.

Por las razones expuestas, la indicación de AAS en este contexto difiere entre las guías de práctica, y en general se asume que depende del balance entre riesgo isquémico y hemorrágico.

En el caso de una reciente guía de los servicios preventivos de EE.UU., donde recomendaba que los adultos en la cincuentena tomaran una dosis baja de AAS si tenían un riesgo de evento CV superior al 10% a 10 años y sin riesgo de sangrado,

la evidencia estaba respaldada por una revisión sistemática de once estudios aleatorios controlados teniendo como desenlaces el IM o ictus así como episodios de sangrado intestinal mayor o ictus hemorrágico⁽¹⁰⁻¹²⁾. Sin embargo, nueve de los once estudios analizados tenían más de 10 años de publicados cuando mucho más personas fumaban, pocos recibían estatinas y el tratamiento antihiper-tensivo no era tan energético como hoy día. Por lo que es plausible que siendo poblaciones con un mayor riesgo sus resultados no pueden ser extrapolados a los de menor RCV.

Nuevos aportes de estudios clínicos

Ya la puesta en escena del cuestionamiento acerca del empleo de AAS en prevención primaria cardiovascular había sido aceptada por algunas sociedades científicas internacionales en sus guías de tratamiento, sin embargo faltaban estudios controlados aleatorios de suficiente poder para aclarar definitivamente el estatus de riesgo/beneficio de esta droga centenaria. A finales del pasado año fueron publicados tres ensayos claves que se pudieran llamar la triple “A” por la primera letra del acrónimo: ASCEND en pacientes diabéticos sin ECV, ARRIVE en sujetos sanos con RCV moderado y ASPREE en el adulto mayor sano, los cuales se resumen a continuación.

Estudio ASCEND⁽¹³⁻¹⁵⁾ (*A Study of Cardiovascular Events in Diabetes*)

Los estudios controlados y aleatorios previos del empleo del AAS en pacientes con diabetes fallaron consistentemente en mostrar una reducción significativa en los puntos finales de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA), dejando entrever las dudas sobre la eficacia de la droga en prevención primaria en los pacientes portadores de diabetes, razón por la cual se planificó y desarrolló el estudio ASCEND bajo un diseño doble ciego, aleatorio y factorial.

A partir de 2005, 15.480 pacientes con diabetes (94% tenían DM tipo 2) fueron aleatorizados para recibir 100 mg de aspirina por día o placebo y, por separado en un diseño factorial, suplementos de ácidos grasos omega-3 (AGO-3) o placebo (aceite de oliva). Los participantes fueron seguidos duran-

te una media de 7,4 años y tenían una edad media de 63,3 años, el 63% eran hombres, el 83% con sobrepeso y 62% con hipertensión arterial (HTA). La diabetes se manejó con agentes distintos de la insulina en la mayoría de los casos (58%) y, en pocos casos, con insulina (solo o con otros agentes, 25%) o dieta sola (16%).

El resultado primario de eficacia combinada (que se detectó en el 9% de los pacientes en general) fue el IM no fatal, ictus no fatal o ictus isquémico transitorio (IIT) o muerte vascular (excluida la hemorragia intracraneal confirmada).

El resultado de seguridad primario para la comparación de AAS (experimentado por el 4% de los pacientes en general) fue cualquier hemorragia importante. La información estuvo disponible al final del estudio en más del 99% de los participantes.

Resultados en el grupo aspirina⁽¹⁴⁾:

- Reducción significativa del 12% en eventos vasculares graves (8,5% frente a 9,6%; razón de tasas 0,88; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,79 a 0,97; $p = 0,01$).
- El sangrado mayor se incrementó en 29% (4,1% con AAS vs 3,2% con placebo: razón de tasas 1,29; IC 95% 1,09 a 1,52, $p = 0,003$), con la mayor parte del exceso siendo hemorragia gastrointestinal (GI) y hemorragia extracraneal.
- No hubo un efecto significativo del AAS en la incidencia de cáncer: GI (aproximadamente 2% en cada grupo) y otros (11,6% con aspirina frente a 11,5% con placebo) y ninguna sugerencia de que los beneficios comenzaran a emerger con un seguimiento más prolongado.

Los beneficios de evitar eventos vasculares graves con aspirina se contrarrestaron en gran medida por el exceso de sangrados graves que causó.

Comentarios

Los resultados derivados del brazo con la aspirina son importantes, vista una gran incertidumbre sobre si se debe utilizar de forma rutinaria para la prevención cardiovascular primaria en la diabetes.

ASPIRINA ¿NO MÁS PARA PREVENCIÓN PRIMARIA?

En el contexto de la población del estudio ASCEND bien tratada, el beneficio global de una reducción en los eventos vasculares oclusivos se perdió cuando se tuvo en cuenta el aumento de sangrado mayor.

Sin embargo, un dato interesante de este estudio es la demostración de que el tratamiento integral del paciente con diabetes rinde sus frutos en la prevención de eventos. Cerca del 75% de los participantes recibía estatina, la mayoría tenía un buen control de la PA, hubo pocos fumadores y buen control glucémico. Estrategias que definitivamente se traducen en mayor protección y mejor calidad de vida.

En resumen, los hallazgos de este ensayo no resultaron concluyentes en determinar si el AAS o los suplementos de AGO-3 son útiles para la prevención primaria de eventos cardiovasculares en personas con diabetes mellitus (DM) y sin antecedentes de ECV.

Estudio ARRIVE⁽¹⁶⁾ (*Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events*)

El objetivo principal de este ensayo aleatorio, controlado por placebo y multicéntrico fue examinar la eficacia y seguridad de 100 mg de aspirina versus placebo en prevención primaria en sujetos sanos con un riesgo estimado moderado de un primer evento cardiovascular (CV) (20 a 30% a 10 años de ECV y del 10 a 20% de enfermedad arterial coronaria, EAC) con la finalidad de aclarar la duda persistente, ¿la aspirina prescrita como comúnmente se hace en dosis diaria es cardioprotectora en sujetos sin historia de eventos CV?.

Se incluyeron pacientes con dos a cuatro factores de riesgo CV, incluyendo dislipidemia, fumador actual, presión arterial elevada o historia familiar de ECVA, independiente de la terapia que estuvieran recibiendo. Se excluyeron aquellos con riesgo elevado de sangrado o diabetes.

El punto final primario fue el tiempo hasta la primera aparición de un evento compuesto de muerte cardiovascular, IM, ictus, angina inestable e IIT y como criterios de seguridad se establecieron los eventos por sangrado y la incidencia de eventos adversos.

La mediana de seguimiento fue de 60 meses y el estudio se sometió a procedimiento estadístico de análisis por intención de tratar para el punto final compuesto y de análisis predeterminado por protocolo para los desenlaces individuales.

Los resultados obtenidos mostraron⁽¹⁶⁾:

- En el análisis por intención de tratar, se produjo un evento cardiovascular primario en 4,29% de los participantes asignados a AAS frente a 4,48% de los asignados a placebo (cociente de riesgos instantáneos [CRI] 0,96; IC 95% 0,81 a 1,13; p = 0,60).
- Los tratados con AAS tendieron a tener menos eventos coronarios, pero sin ningún efecto sobre el ictus.
- En el análisis por protocolo (realizado en 60% de los pacientes que completaron el estudio: AAS, n = 3790 o placebo, n = 3912), el riesgo de un primer IM se redujo en 47% (HR: 0,53; IC95%: 0,36 a 0,79; p=0,0014) y el de IM no fatal en 45% (HR: 0,55; IC95%:0,36-0,84; p=0,0056) con el AAS.
- La tasa de sangrado gastrointestinal fue mayor en el grupo AAS, (0,97% frente a 0,46%, respectivamente, HR: 2,11; IC95% 1,36 a 3,28; p = 0,0007).
- No hubo diferencias en los eventos hemorrágicos fatales entre los grupos.
- No se observó efecto sobre el cáncer en el corto plazo del estudio.

Comentarios

En general, en el estudio ARRIVE ocurrió un número inesperadamente bajo de eventos cardiovasculares (550 participantes tuvieron un evento de criterio de valoración principal frente a los 1.488 previstos), lo que pudo haber afectado los resultados. Esto está en concordancia con lo que esperaríamos ver en una población con RCV bajo y adicionalmente deberse a que muchos participantes recibían antihipertensivos y/o hipolipemiantes, lo que disminuía aún más el riesgo.

ASPREE⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ (*Aspirin in Reducing Events in the Elderly*)

Este ensayo clínico cobra mucha relevancia por

tratarse de adultos mayores sanos en quienes difícilmente vale la pena una medicación preventiva, a menos que realmente prolongue el tiempo de condición física aceptable y vida independiente saludable como fue estipulado como desenlaces clínicos finales.

Estudio aleatorio, doble simulado, controlado con placebo, que incluyó pacientes de edad igual o mayor a 70 años (≥ 65 años si se trataba de raza negra o hispana), en aparente buen estado de salud, con expectativa de vida de, por lo menos, 5 años libres de enfermedad cardiovascular y cerebrovascular, sin rasgos de demencia y con adecuada capacidad física para realizar actividades básicas de la vida diaria.

Se excluyeron pacientes con presión arterial sistólica ≥ 180 mm Hg o diastólica ≥ 105 mm Hg; con alto riesgo de sangrado, anemia, indicación o contraindicación para el uso de AAS o anticoagulación.

Con base en los eventos de interés (muerte, demencia e incapacidad marcada en al menos una de las actividades citadas) se definió un criterio de valoración final combinado: sobrevida libre de demencia y discapacidad.

Los participantes, tras un periodo de preinclusión en que se administró placebo durante un mes, fueron ingresados al estudio si demostraban un consumo de, al menos, 80% de las tabletas administradas. Se les indicó aleatoriamente, en relación 1:1, 100 mg de AAS con cubierta entérica o placebo. Entre los años 2010 y 2014 fueron incluidos 19.114 participantes (9.525 en el grupo de AAS). La mediana de edad fue de 74 años y 56,4% era del género femenino; 87% de los participantes fue reclutado en Australia, y el resto en Estados Unidos. Poco más del 74% tenía HTA, casi 11% diabetes y 64% dislipidemia; 19% tenía historia de cáncer y 11% usaba AAS antes de ingresar al estudio.

En junio de 2017 se decidió concluir el estudio, ya que los datos disponibles hacían sumamente difícil que se pudiera demostrar una reducción en la incidencia del criterio de valoración final primario. Para entonces, la mediana de seguimiento era de 4,7

años. En el último año de seguimiento, 62,1% del grupo de AAS y 64,1% del grupo de placebo continuaba tomando la medicación adjudicada.

La incidencia anual del criterio combinado de valoración final de muerte, demencia o discapacidad, se presentó en 21,5% en el grupo de AAS y en 21,2% del grupo de placebo⁽¹⁷⁾. No hubo diferencias en diversos subgrupos definidos por edad, género, índice de masa corporal, factores de riesgo, etcétera.

De los 3 componentes del criterio de valoración final primario, el más frecuente fue la muerte (50% de los casos), seguido por la demencia (30%) y la discapacidad (20%). No se obtuvo diferencia en la aparición de demencia o discapacidad⁽¹⁷⁾.

La incidencia de sangrado mayor fue más alta con AAS: 3,8% frente a 2,8% (HR: 1,38; IC 95%: 1,18 - 1,62). La incidencia de ictus hemorrágico fue similar en ambos grupos: 0,5% frente a 0,4%⁽¹⁷⁾.

En otra publicación relacionada análisis específico sobre la incidencia de eventos cardiovasculares y sangrado⁽¹⁸⁾, se mostró lo siguiente:

- Incidencia anual similar en ambos grupos: 10,7% frente a 11,3% del criterio de valoración final secundario preespecificado de ECV (enfermedad coronaria fatal, IM no fatal, ictus fatal y no fatal y hospitalización por insuficiencia cardiaca).
- La frecuencia de eventos cardiovasculares adversos mayores (IM fatal o no fatal, ictus fatal o no), aquellos en que se supone que es esencial el papel de la trombosis y, por tanto, donde más se pudo esperar un efecto beneficioso del AAS, tampoco difirió significativamente: 7,8% frente a 8,8%.
- Ocurrió una diferencia notable en la incidencia de hemorragia mayor: 8,6% anual con AAS frente a 6,2% con placebo (HR: 1,38; IC 95%: 1,18 - 1,62) con mayor ocurrencia de sangrado gastrointestinal (HR: 1,87) y de hemorragia intracraneal (HR: 1,50).

En un tercer artículo⁽¹⁹⁾ se analizó el desenlace de mortalidad por todas las causas sobre un total de

ASPIRINA ¿NO MÁS PARA PREVENCIÓN PRIMARIA?

1.052 muertes durante el seguimiento, cuyos resultados arrojaron un dato inesperado: la incidencia anual fue de 12,7% en el grupo de AAS y de 11,1% en el grupo de placebo (HR: 1,14; IC 95%: 1,01 - 1,29). La diferencia radicó fundamentalmente en la muerte por cáncer, que representó 49,6% de todas las muertes: 6,7% anual en el grupo AAS frente a 5,1% anual en el grupo de placebo. Las curvas de mortalidad total y de mortalidad por cáncer comenzaron a diferir a partir del tercer año del seguimiento. No hubo predilección por una localización específica de cáncer, pero fue sustancial la contribución del cáncer gastrointestinal. Tampoco hubo diferencia en análisis de subgrupos.

Comentarios

Mientras que la mayoría de los estudios controlados se refieren a los eventos prevenidos o sangrados ocurridos, este es el primer gran estudio de prevención donde se incluye la supervivencia libre de discapacidad como un punto final y fue seleccionado debido a que en los ancianos sanos, difícilmente vale la pena una medicación preventiva excepto que realmente prolongue el tiempo de estar en forma, sano e independiente.

Los datos del estudio ASPREE derivados de una población con buen estado de salud cardiovascular, pero expuesta a riesgo simplemente en virtud de la edad avanzada, el empleo de AAS no solo no mejoró el pronóstico cardiovascular, sino que ensombreció el pronóstico global⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. Este exceso de mortalidad total debe ser visto con precaución por tratarse de un punto final secundario, en un estudio donde el tamaño de la muestra no fue calculado en base al mismo. Pero por la cantidad de pacientes involucrados y la consistencia de los hallazgos en distintos subgrupos, no es un dato despreciable.

Llama poderosamente la atención que el exceso en la mortalidad radique en una mayor incidencia de muerte por cáncer, ya que hasta ahora la información disponible era de cierto efecto preventivo o un efecto neutro. Es la primera vez que se adjudica al AAS un aumento en la incidencia de cáncer fatal y no fatal. Podría pensarse en un efecto de azar, pero los datos son concordantes para diferentes formas de

la enfermedad, con mayor o menor significación, de acuerdo al número de casos registrados.

Habrà que estudiar en detalle qué mecanismos intrínsecos subyacen a este aumento. También serán necesarios nuevos estudios de cohorte o aleatorizados que confirmen este riesgo. Y queda (como una defensa que argumentan los amantes del AAS) la duda acerca de si un seguimiento más extenso hubiera podido traducirse en una disminución de la incidencia de cáncer, como si el fármaco tuviera una acción dual: aumento de la incidencia de cáncer por ciertos fenómenos más precoces, disminución de la incidencia por mecanismos que requieren más tiempo para manifestarse.

Conclusiones

Los resultados de los tres estudios comentados confirman cabalmente lo descrito en publicaciones previas donde se informaba que el empleo del AAS en prevención primaria debía estar restringido solamente a los pacientes con riesgo elevado, en razón de la mayor ocurrencia de sangrado con beneficios reducidos o nulos en aquellos pacientes con riesgo bajo.

Más allá de cualquiera especulación, todo el bagaje de información disponible sugiere fuertemente que el empleo de AAS no es una estrategia que debamos entender como universal. En pacientes de riesgo muy bajo (ASPREE) o bajo (ARRIVE) hay más por perder que por ganar. Los resultados negativos de estos estudios son lo suficientemente convincentes para restringir el empleo de AAS a pacientes con RCV muy alto (20% o más a 10 años) y sin antecedentes de sangrado y/o factores de riesgo para sangrado (úlceras gastroduodenales, ancianos, uso concomitante de inhibidores selectivos o no selectivos de COX-2, administración concurrente con anticoagulante, fragilidad corporal) con la debida protección de inhibidores de la bomba de protones⁽²⁰⁾. Pero queda suficientemente claro que el rango de pacientes tratables con AAS se ha reducido mucho.

En resumen

- Administrada a personas ancianas en prevención primaria, sin una clara indicación para ello, no provee beneficio alguno y más bien representa un riesgo extra de sangrado.

- La decisión de iniciar la terapia con AAS deben ser tomada sobre el juicio individual que sobrepasa el beneficio absoluto de reducir el riesgo de un primer evento CV en relación al de sangrado y adecuado al RCV del paciente.
- El uso de aspirina sigue siendo una decisión que debería implicar una discusión entre el paciente y su médico en razón de la necesidad de sopesar los beneficios cardiovasculares contra los riesgos de sangrado, las preferencias del paciente, el costo y otros factores.
- Los médicos deben entrenarse continuamente en el cálculo del RCV de sus pacientes y de las estrategias concomitantes.
- Los potenciales beneficios del AAS en prevención primaria de eventos cardiovasculares estaría limitado a aquellos pacientes con RCV igual o mayor al 20% en 10 años y con riesgo bajo de sangrado.
- La mera presencia de diabetes no es suficiente para que el AAS confiera un beneficio que claramente sobrepase el riesgo de sangrado⁽²¹⁾.

Referencias

1. Arocha Rodulfo JI. Vigencia de Aspirina en el siglo XXI. Monografía. Editorial Arte, Caracas 2001.
2. Miner J, Hoffhines A. The discovery of aspirin's antithrombotic effects. *Tex Heart Inst J*. 2007;34:179-186.
3. 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 Jul 20;321(3):129-35.
4. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, et al. 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. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60503-1.
5. 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;295:306-13. doi: 10.1001/jama.295.3.306.
6. Berger JS, Lala A, Krantz MJ, Baker GS, Hiatt WR. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients without clinical cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J*. 2011;162:115.e112-124.e112.
7. Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Erqou S, Sattar N, et al. Effect of aspirin on vascular and nonvascular outcomes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2012;172:209-16. doi: 10.1001/archinternmed.2011.628.
8. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL et al; ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37:2315-81. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106.
9. Mahmoud AN, Gad MM, Elgendy AY, Elgendy IY, Bavry AA. Efficacy and safety of aspirin for primary prevention of cardiovascular events: a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J*. 2018 Dec 17. doi: 10.1093/eurheartj/ehy813. [Epub ahead of print]
10. Bibbins-Domingo K, US Preventive Services Task Force. Aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2016;164:836-845.
11. Guirguis-Blake JM, Evans CV, Senger CA, et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2016;164:804-813.
12. Whitlock EP, Burda BU, Williams SB, et al. Bleeding risks with aspirin use for primary prevention in adults: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2016;164:826-835.
13. Bowman L, Mafham M, Stevens W, Haynes R, Aung T, Chen F, Buck G, Collins R, Armitage J; ASCEND Study Collaborative Group. ASCEND: A Study of Cardiovascular Events in Diabetes: Characteristics of a randomized trial of aspirin and of omega-3 fatty acid supplementation in 15,480 people with diabetes. *Am Heart J*. 2018 Apr;198:135-144. doi: 10.1016/j.ahj.2017.12.006.
14. The ASCEND Study Collaborative Group. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2018;August 26;doi:10.1056/NEJMoa1804988.
15. The ASCEND Study Collaborative Group. Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2018;August 26;doi:10.1056/NEJMoa1804989.
16. Gaziano M, Brotons C, Coppolecchia R, Cricelli C 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.
17. McNeil JJ, Woods RL, Nelson MR, Reid CM et al. Effect of Aspirin on Disability-free Survival in the Healthy Elderly. *N Engl J Med*. 2018;379(16):1499-1508. doi: 10.1056/NEJMoa1800722.
18. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, Tonkin AM, y cols. Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly. *N Engl J Med*. 2018;379(16):1509-1518. doi: 10.1056/NEJMoa1805819.
19. McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL, Lockery JE, y cols. Effect of Aspirin on All-Cause Mortality in the Healthy Elderly. *N Engl J Med*. 2018;379(16):1519-1528. doi: 10.1056/NEJMoa1803955.
20. Dahal K, Sharma SP, Kaur J, Anderson BJ, Singh G. Efficacy and Safety of Proton Pump Inhibitors in the Long-Term Aspirin Users: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Ther*. 2017 Sep/Oct;24(5):e559-e569. doi: 10.1097/MJT.0000000000000637.
21. Pignone M, Albers MJ, Colwell JA, Cushman M, Inzucchi SE, Mukherjee D et al; American Diabetes Association; American Heart Association; American College of Cardiology Foundation. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: a position statement of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Heart Association, and an expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation. *Diabetes Care*. 2010 Jun;33(6):1395-402. doi: 10.2337/dc10-0555.