

SESION BIBLIOGRAFICA

Dra Garcia
5/07/2019

THE LANCET

Volume 374 Number 10121 Pages 1-168 November 2, 2019 www.thelancet.com

"The systematic neglect of culture in health and health care is the single biggest barrier to the advancement of the highest standard of health worldwide."

The Lancet is a registered company 8027

Novel paradigms in systemic lupus erythematosus

Thomas Dörner, Richard Furie

Lancet, The, 2019-06-08, Volumen 393, Número 10188, Páginas 2344-2358, Copyright © 2019 Elsevier Ltd

Management strategies and future directions for systemic lupus erythematosus in adults

Laura Durcan, Tom O'Dwyer, Michelle Petri

Lancet, The, 2019-06-08, Volumen 393, Número 10188, Páginas 2332-2343, Copyright © 2019 Elsevier Ltd

- LES autoantígenos , complejos inmunes ... **inflamación de múltiples órganos**.
- Clínica heterogénea, uno o más órganos, incluidos la piel, los riñones, las articulaciones y el sistema nervioso, y puede tomar un curso de enfermedad crónica o recurrente y remitente
- La inmunomodulación y la inmunosupresión, con el objetivo de lograr una baja actividad de la enfermedad. A pesar de muchos avances en el tratamiento y mejores diagnósticos, el LES continúa causando una morbilidad sustancial y una mortalidad prematura.
- Criterios de clasificación diagnóstica , de actividad , manejo terapéutico

- La supervivencia supera el 90%. La muerte temprana enfermedad activa y la infección, mientras que la mortalidad tardía a menudo se debe a lesiones mediadas por corticosteroides y enfermedades cardiovasculares. No mejorado en el desarrollo de enfermedad renal en etapa terminal.
- Adversos hombres incluyen la falta de cumplimiento y la asistencia a las citas clínicas, presencia de anemia hemolítica, nefritis, hipertensión, síndrome antifosfolípido y bajo complemento.
- La incidencia de LES casi se triplicó a fines del siglo XX: mejor detección de la enfermedad leve, diagnóstico excesivo en adultos con enfermedad conectiva indiferenciada, mayor uso de pruebas de laboratorio, mayor conciencia del médico y el paciente.
- Desencadenantes ambientales: RUV, tabaco, F, VEB, vit D y contaminantes ambientales y la modificación epigenética tiene un papel en la patogénesis del LES. , la presencia de anticuerpos es anterior al diagnóstico,

Patogenesia

- Asociación genética no exclusiva con *HLA-DR3* y *HLA-DR15* heterocigosidad y otros alelos de riesgo (p. ej., *PTPN22*)
- Diversas anomalías en los fenotipos y la función de las células mieloides (células dendríticas, células plasmáticas dendríticas) y linfoides (células T, plasma y células B)
- Desequilibrios individuales en citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias y quimiocinas
- Heterogeneidad de la frecuencia y la funcionalidad de las células T reguladoras y las células B reguladoras
- Heterogeneidad de autoanticuerpos.

Manifestaciones clínicas, curso de la enfermedad y pronóstico.

- Manifestaciones individuales de órganos y tejidos, es decir, presencia de piel, articulaciones o manifestaciones hematológicas, o nefritis por lupus
- Curso individual de la enfermedad (remisión recurrente, persistentemente activa, clínicamente inactiva, serológicamente activa, remisión prolongada)
- Diversas complicaciones, daño acumulado y tipo de insuficiencia orgánica terminal.

- Variaciones en los anticuerpos antinucleares (título y patrón)
- Presencia o ausencia de anticuerpos anti-ADN de doble cadena.
- Presencia o ausencia de anticuerpos antigénicos anti-extractables (Sm, Ro, La, RNP)
- Presencia o ausencia de hipocomplementemia C3 o C4
- Presencia o ausencia de la firma del interferón tipo 1, o firmas de células B o de plasma

LOS CRITERIOS revisados del ACR (1997)son los mas utilizados

ACR y EULAR, en 2019, nuevos criterios de clasificación para el LES, excluir a los imitadores del lupus y centrarse en la verdadera enfermedad autoinmune, y promover la aplicabilidad a los LES juveniles y tempranos

Criterios de clasificacion versus diagnostico

- **Los criterios de clasificación definen cohortes con alta especificidad para los estudios de investigación clínica,** mientras que **el diagnóstico seguirá siendo un proceso clínico más subjetivo y dependiente que podría producir una menor especificidad.**



	ACR revisado 1997	SLICC 2012	EULAR / ACR *
Cutáneo	Erupción malar discoido; fotosensibilidad y ulceración oral	ACLE; SCLE; CCLE; ulceración oral; y alopecia no cicatricial	ACLE: 6 puntos; SCLE / DLE: 4 puntos; y alopecia / úlceras orales: 6 puntos.
Articulaciones	Artritis no erosiva > 2 articulaciones periféricas	Sinovitis > 2 articulaciones periféricas	Artritis: 6 puntos
Serositis	Pleuritis; frotar; Derrame pleural; y pericarditis	Pleuritis; pleuritis > 1 día; frotar; Derrame pleural; pericarditis; dolor pericárdico > 1 día; y ECG evidencia de derrame pericárdico.	Pericarditis aguda: 6 puntos; y derrame: 5 puntos.
Renal	Proteinuria > 0 - 5 g / día; y moldes celulares	Proteínas en orina y creatinina de colección 24 h; 0 - 5 g de proteína por 24 h; y cilindros de glóbulos rojos	Clase III / IV: 10 puntos; clase II / V: 8 puntos; y proteinuria > 0 - 5 g / día: 4 puntos.
Hematológico	<100 000 células por μ L; anemia hemolítica; leucopenia; linfopenia; y trombocitopenia	<100 000 células por μ L: anemia hemolítica; leucopenia; linfopenia; y trombocitopenia	Hemólisis autoinmune o trombocitopenia: cuatro puntos; leucopenia: 3 puntos
Neurológico	Convulsiones y psicosis.	Desorden neurológico	Convulsiones: 5 puntos; psicosis: 3 puntos; y delirio: 2 puntos.
Inmunológico	ANA positiva; anti-dsDNA, anti-Sm o anticardiolipina	ANA positiva; anti-dsDNA; anti-sm; antifosfolípido; anticuerpo; complemento bajo y directa de la positividad de Coomb (sin hemólisis)	Anti-Sm o anti-dsDNA: seis puntos

Criterios de clasificación del ACR/EULAR 2019

Entry criterion Anti-nuclear antibodies at a titre of $\geq 1:80^*$ on HEp-2 cells or an equivalent positive test
Additive criteria Do not count a criterion if an explanation other than systemic lupus erythematosus is more likely Occurrence of a criterion on at least one occasion is sufficient At least one clinical criterion is required Criteria need not occur simultaneously Within each domain, only the highest weighted criterion is counted toward the total score

Clinical domains and criteria	Weight	Immunological domains and criteria	Weight
Constitutional Fever	2	Anti-phospholipid antibodies Anti-cardiolipin antibodies or anti- β_2 GP1 antibodies or lupus anticoagulant	2
Cutaneous Non-scarring alopecia Oral ulcers Subacute cutaneous or discoid lupus Acute cutaneous lupus	2 2 4 6	Complement proteins Low C3 or low C4 Low C3 and low C4	3 4
Arthritis Either synovitis characterised by swelling or effusion in $\geq$ two joints or tenderness in $\geq$ two joints plus ≥ 30 min of morning stiffness	6	Highly specific antibodies Anti-dsDNA antibody† Anti-Smith antibody	6 6

Neurological Delirium Psychosis Seizure	2 3 5		
Serositis Pleural or pericardial effusion Acute pericarditis	5 6		
Haematological Leucopenia Thrombocytopenia Autoimmune haemolysis	3 4 4		
Renal Proteinuria >0.5 g/24 h Renal biopsy class II or V lupus nephritis Renal biopsy class III or IV lupus nephritis	4 8 10		
Classify as systemic lupus erythematosus with a score of 10 or more if entry criterion fulfilled			

Para LA **ACTIVIDAD general de la enfermedad**, que a menudo refleja la participación múltiple de órganos con muchas anomalías serológicas, se utilizan medidas compuestas de actividad de la enfermedad.

- Grupo de Evaluación de Lupus de las Islas Británicas (**BILAG**): **8 sistemas de A a E**
- Índice de Actividad de Enfermedad de SLE (**SLEDAI**) : **24 variables clínicas y de laboratorio**
- Medida de Actividad de Lupus del Consenso Europeo (**ECLAM**) **10 variables , añade VSG y Cto**
- Evaluación Global de Médicos (**PGA**). **De 0 a 3**

Lupus bajo estado de actividad patológica.

Actividad de la enfermedad

- SLEDAI-2K ≤ 4 , sin actividad en los principales sistemas orgánicos (renal, SNC, cardiopulmonar, vasculitis, fiebre) y sin anemia hemolítica ni actividad gastrointestinal
- No hay nuevas características de la actividad de la enfermedad de lupus en comparación con la evaluación anterior
- Puntaje SELGA-SLEDAI PGA de ≤ 1 (escala 0–3)

Medicamentos inmunosupresores

- Dosis actual de prednisona (o equivalente) ≤ 7.5 mg al día
- Dosis de mantenimiento estándar bien toleradas de fármacos inmunosupresores y agentes biológicos aprobados, excluidos los fármacos en investigación

Definición de remisión de LES

Actividad de la enfermedad clínica

Se debe utilizar un índice validado:

- SLEDAI < 2
- Clínica SLEDAI = 0
- ECLAM clínico = 0
- BILAG D y E solamente

PGA puntuación de < 0.5

Actividad serológica

- Ausencia de anticuerpos anti-ADN
- Corrección de la concentración anormal del complemento.

Tratamiento

Los pacientes todavía pueden ser tratados con:

- Antimaláricos
- Corticosteroides ≤ 5 mg

Duración de la remisión

≥ 6 meses a ≥ 5 años *

* La duración exacta de la remisión aún está por determinarse.

Las estrategias de manejo

- sistema de órganos involucrado
- una definición precisa de los objetivos terapéuticos, ya sea con el objetivo de la remisión o el estado de baja actividad de la enfermedad
- Artritis reumatoide y psoriásica LES. A pesar de estas deficiencias, la incorporación de fármacos inmunosupresores aprobados para otras afecciones en el arsenal de tratamiento del LES (por ejemplo, azatioprina, ciclofosfamida, micofenolato), la aprobación de una nueva terapia (belimumab) y el uso mejorado de la hidroxicloroquina.

CORTICOSTEROIDES

- reducir citoquinas (Interleucina [IL] -2, IL-6, factor de necrosis tumoral- α [TNF- α] y prostaglandinas) y moléculas de adhesión.
- como terapia puente, régimen de inducción ,un brote agudo.
- minimización
- mantenimiento de <5 mg :calidad de vida del paciente.

ANTIMALÁRICOS

- **HIDROXICLOROQUINA** , cloroquina, quinacrina
fondo
terapia adicional
cutánea y artritis.
micofenolato en la nefritis lúpica
antitrombóticas(mtb Gluc y lipidos) y antiinfecciosas
embarazo y bloqueo cardíaco congénito relacionado con anti-Ro
bien tolerado ,adherencia.
toxicidad de la retina ,cardiomiopatía y neuromiopatía.

Inmunosupresores : CICLOSPORINA, AZATRIOPINA ,METROTEXATE, MICOFENOLATO MOFETILO

pocos datos sobre la eficacia y la seguridad

- AZATIOPRINA

METOTREXATO, CICLOSPORINA LEFLUNOMIDA

CICLOSPORINA.

- **MICOFENOLATO MOFETILO**

nefritis lúpica.

mucocutáneo y hematológico

BELIMUMAB

- innovadora porque fue la primera vez que un medicamento fue aprobado para el LES después de una evaluación en un ECA.
- diferentes dominios clínicos. inhibe BAFF, una citoquina de células de linaje mieloide
- **IANALUMAB** monoclonal, que se dirige a BAFF unido a receptor

RITUXIMAB

- enfermedad refractaria.
- nefritis lúpica,
- citopenias autoinmunes. La nefritis lúpica está en estudio con

OBINUTUZUMAB, anticuerpo anti-CD20 de tipo 2 humanizado de tercera generación

Disease activity	Mild (40-50%) BILAG C; SLEDAI <6 Fatigue, malar rash, diffuse alopecia, myalgia platelets $50-149 \times 10^9/L$	Moderate (30-40%) BILAG <2B; SLEDAI 6-12 Fever, rash (<2/9 BSA), cutaneous vasculitis, renal, pleurisy, pericarditis, platelets $25-49 \times 10^9/L$	Severe (20%) BILAG A; SLEDAI >12 Rash (>2/9 BSA), severe pleurisy or pericarditis, psychosis, renal or myositis, platelets $<25 \times 10^9/L$
Non-life threatening • Musculoskeletal • Mucocutaneous Severe or life threatening • Haematological • Cardiovascular • Respiratory • Serositis • Vasculitis	Induction		
	NSAIDs or COX-2 inhibitors	IV or IM prednisolone or oral methylprednisolone $<0.5 \text{ mg/kg}$	Prednisolone $\geq 0.5 \text{ mg/kg}$ and/or IV methylprednisolone ($500 \text{ mg} \times 3$) Azathioprine $2-3 \text{ mg/kg}$ per day or mycophenolate mofetil $2-3 \text{ g/day}$ or IV cyclophosphamide 750 mg
	Glucocorticoids $<20 \text{ mg}$ or local glucocorticoids	Azathioprine $2-3 \text{ mg/kg}$ Methotrexate $10-25 \text{ mg/week}$	
	Maintenance		
	Antimalarials (hydroxychloroquine maximum 5 mg/kg)		
	Low-dose glucocorticoids ($\leq 7.5 \text{ mg}$); local glucocorticoids	Prednisolone $\leq 7.5 \text{ mg/day}$ Azathioprine $50-100 \text{ mg/day}$ or methotrexate 10 mg/week or mycophenolate mofetil 1 g/day	
	Methotrexate 10 mg/week	Belimumab	Rituximab*

PANEL 3

- 1 Hidroxicloroquina como medicamento de fondo (a menudo suficiente para las artralgias inflamatorias)
- 2 Tratar los brotes con un curso corto de corticosteroides orales o intramusculares
- 3 Para la sinovitis persistente, considere agregar metotrexato o azatioprina
- 4 Para la sinovitis persistente considerar terapias biológicas.

Estrategia de manejo de la artritis inflamatoria en el lupus eritematoso sistémico.

PANEL 4

- 1 Considerar la consulta dermatológica y la biopsia de piel para el diagnóstico formal.
- 2 Evite estrictamente la radiación ultravioleta y aplique protector solar con al menos un factor de protección solar 50
- 3 Dejar de fumar
- 4 Terapia con hidroxicloroquina
- 5 Terapias tópicas, incluyendo tacrolimus tópico
- 6 Considere la posibilidad de esteroides intralesionales, especialmente para discoide del cuero cabelludo
- 7 Para los que no responden, puede ser necesaria una inmunosupresión sistémica adicional (metotrexato, azatioprina y micofenolato mofetilo)

Estrategia de manejo del lupus cutáneo.

REGÍMENES TERAPÉUTICOS ALTERNATIVOS

- Inhibidores de la calcineurina : CICLOSPORINA y TACROLIMUS

- bloquean la activación de las células T

- casos refractarios de nefritis lúpica clase III o IV

riesgo de infección, hirsutismo, hipertensión, hiperlipidemia e hiperplasia gingival, son menos frecuentes con tacrolimus que con ciclosporina.

efectos tóxicos agudos: Neurotoxicidad, diabetes y nefrotoxicidad

terapia de mantenimiento

pacientes jóvenes con nefritis lúpica que desean preservar la fertilidad

refractarios o intolerantes al micofenolato mofetilo, ciclofosfamida o azatioprina.

relativamente seguro y efectivo para tratar los brotes de lupus durante el embarazo, y la excreción de tacrolimus en la leche materna es insignificante

TERAPIA MULTITARGET

- La inclusión de **inhibidores de la calcineurina junto con otros medicamentos (especialmente micofenolato de mofetilo)** proporcionó la base de la estrategia de tratamiento multitarget en la nefritis lúpica.
- Las combinaciones de agentes inmunosupresores con **diferentes mecanismos de acción** pueden lograr un **sinergismo** y facilitar el uso de **dosis más bajas de medicamentos individuales, lo que conduce a posibles ventajas de seguridad**.

Es una promesa dada la heterogeneidad biológica y clínica del LES.

- Comorbilidades y terapias complementarias:

riesgo cinco veces mayor de mortalidad
con la enfermedad y el tratamiento ?

complicaciones infecciosas, arteriales (cardiovasculares y cerebrovasculares) y venosas (típicas y atípicas), metabólicas, osteoporóticas y malignas : linfoma, cáncer de pulmón y cáncer hepatobiliar.

Panel 4: Primary and secondary preventive measures of comorbidities in patients with systemic lupus erythematosus^{2,7,19,30}

Infection prevention

- Immunisation against influenza, *Haemophilus influenzae* type B, and pneumococcus, and administration of other vaccines except live attenuated vaccines (according to national recommendations); immunisation against human papillomavirus in young women for the prevention of cervical cancer
- Primary prophylaxis with co-trimoxazole in patients with a low CD4 cell count (<200 cells per μL) and conventional antibiotic and antifungal prophylaxis in severe neutropenia (<400–500 cells per μL)
 - Early administration of an antimicrobial if an infection develops
 - Consideration of intravenous immunoglobulin in cases of severe hypogammaglobulinaemia (IgG <4 g/L)

Cardiovascular disease prevention

- Arterial: control of traditional risk factors (eg, hyperlipidaemia, arterial hypertension [administration of angiotensin II receptor blockers and angiotensin-converting-enzyme inhibitors], hyperuricaemia, immobility) and cessation of smoking; administration of statins and antimalarials
- Venous: thromboprophylaxis when exposed to additional risk factors (eg, immobility, fracture, hospitalisation, operations) with medical (eg, heparin) and non-medical (eg, stockings) measures
- Avoidance of high-dose glucocorticoids (which enhance arterial and venous risk)
- In patients with coexistent antiphospholipid syndrome: secondary prophylaxis of vascular occlusions using vitamin K antagonists (avoid direct oral anticoagulants)
- In patients with recurrent miscarriage: primary prophylaxis with low-molecular-weight heparin and low-dose aspirin during pregnancy

Fracture and osteoporosis prevention

- Non-pharmacological measures:
 - Exercise and physical therapy, including training of coordination
 - Cessation of smoking, reduction in coffee and alcohol intake, and increase in protein consumption
- Pharmacological measures:
 - Vitamin D supplementation
 - Bisphosphonates or denosumab for at-risk patients
 - Teriparatide and bisphosphonates in patients with fractures
 - Avoidance of high-dose glucocorticoids (>7.5 mg per day), otherwise primary osteoporosis prophylaxis with vitamin D or bisphosphonates for high-risk patients

Skin flare prevention

- Primary and secondary prevention by protecting skin from ultraviolet (UV) light; use of sunscreen and other UV protection measures, also to prevent skin cancers

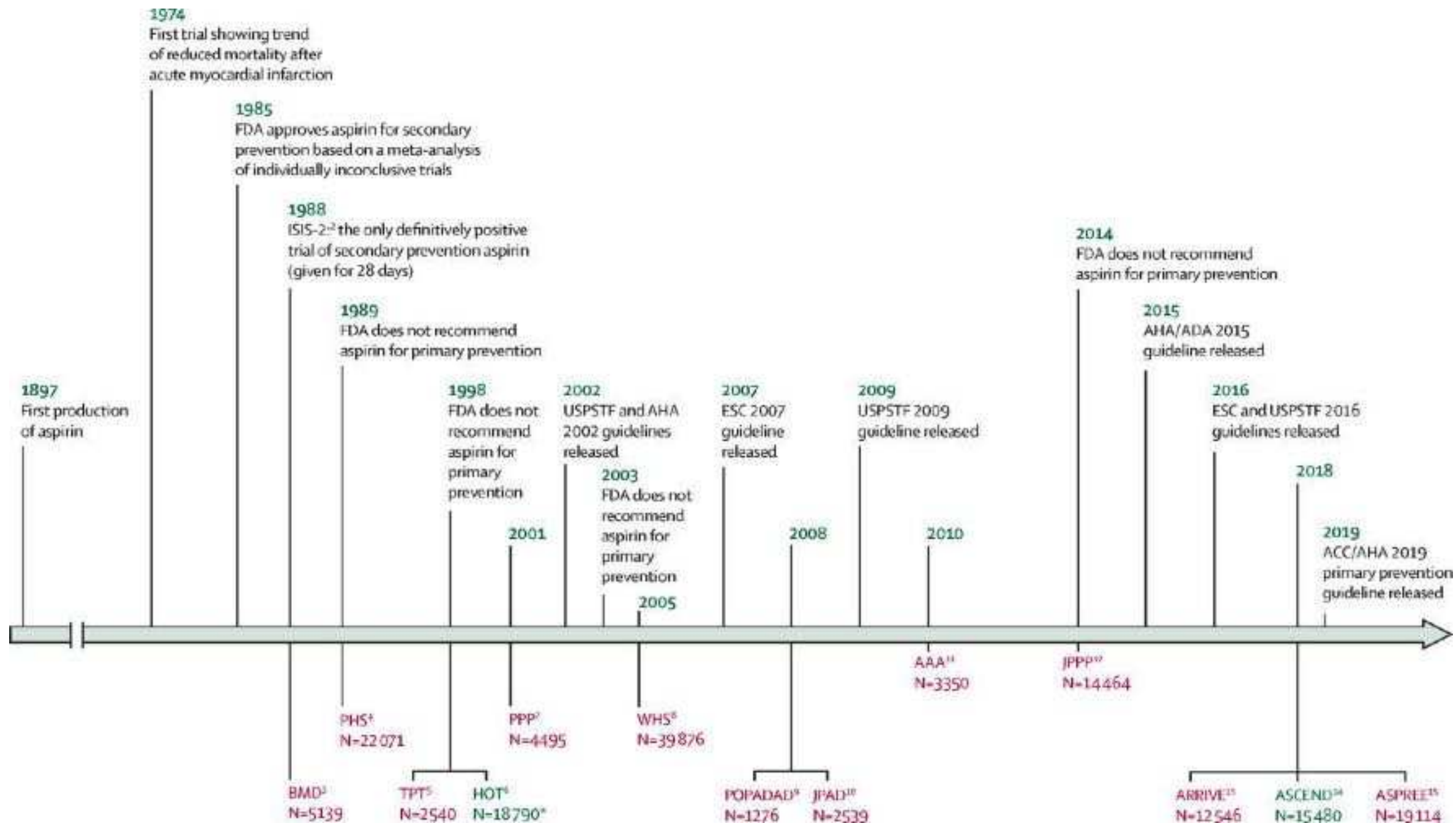
- La **voclosporina**, en el desarrollo clínico, es un análogo de la ciclosporina con una capacidad de unión más fuerte y una mayor inhibición de la calcineurina.
- **Inhibición del interferón tipo 1:** el papel prominente que parecen jugar en la patogénesis del LES. Anticuerpos monoclonales :ifalimumab, rontalizumab , anifrolumab, vacunación con interferón alfa kinoide
- **Inhibición de BTK:** evobrutinib o GDC053 :efectos en las células B y también en los macrófagos.
- Dianas extracelulares e intracelulares se encuentran en desarrollo clínico,:focalización anti-citoquina, es decir, el trasplante de células madre mesenquimales , el bloqueo de la coestimulación y el agotamiento mejorado de las células B, el bloqueo de las vías de señalización intracelular, y conceptos inmunomoduladores (es decir, terapia de baja dosis de IL-2

The rise and fall of aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease

Inbar Raber, Cian P McCarthy, Muthiah Vaduganathan, Deepak L Bhatt, David A Wood, John G F Cleland, Roger S Blumenthal, John W McEvoy

Lancet 2019; 393: 2355-67

- Px secundaria
- Px primaria
- Ensayos previos al 2000 reducciones en el IAM no fatal y ACV , mayor riesgo de sangrado
- Ensayos 2018 no beneficio, mas daño.
- Reevaluar el papel de la AAS.
- Corteza del sauce, analgesicos, antipiretico, antiinflamatorio. Grupo Acetilo. AAS 1897
- COX 1 (tromboxano) y COX2 (PgS): PGI2 y PGE.



	BMD ^a	PHS ^a	TPT ^b	HOT ^a	PPP ^c	WHS ^a
Publication year	1988	1989	1998	1998	2001	2005
Enrolment period	1978-79	1981-87	1984-89	1992-94	1994-98	1992-95
Sample size (N)	5139	22 071	5085	18 790	4495	39 876
Population	Male physicians without history of myocardial infarction, stroke, or peptic ulcer disease	Male physicians aged 40-84 years without history of stroke, myocardial infarction, cancer, or renal disease	Men age 45-69 years at high risk for cardiovascular disease	Men and women aged 50-80 years with hypertension	Men and women aged ≥ 50 years with one or more cardiovascular risk factors	Healthy women aged ≥ 45 years
Control group	No aspirin	Placebo	Placebo	Placebo	No aspirin	Placebo
Follow-up period (years)	Median 5.5	Median 5	Median 6-8	Mean 3-8	Mean 3-6	Mean 10-1
Participant age (% mean, or median)	<60 years, 47%; 60-69 years, 39%; 70-79 years, 14%	40-49 years, 41%; 50-59 years, 34%; 60-69 years, 19%; 70-84 years, 7%	57 years	62 years	64 years	55 years
Smokers (%)	31%	11%	41%	16%	15%	13%
Hypertension	Mean SBP 136 mm Hg	Hypertension, 39%	Mean SBP 139 mm Hg	Mean BP 170/105 mm Hg	Mean BP 145/85 mm Hg; hypertension, 68%	Hypertension, 26%
Hyperlipidaemia	-	Cholesterol ≥ 6.7 mmol/L, 4%	Mean cholesterol 6.4 mmol/L	Mean cholesterol 6.1 mmol/L	Mean cholesterol 6.1 mmol/L; hyperlipidaemia, 39%	30%
Statin use (%)	-	-	-	-	16%	-
Diabetes (%)	2%	2%	-	8%	17%	3%
Bodyweight	-	BMI ≥ 26 kg/m ² , 25%	Mean BMI 27.4 kg/m ²	Mean BMI 28.4 kg/m ²	Mean BMI 27.6 kg/m ² ; obese, 23%	Mean BMI 26 kg/m ²
Women (%)	0%	0%	0%	47%	58%	100%
Men (%)	100%	100%	100%	53%	42%	0%
Aspirin dosage (mg)	300 mg or 500 mg	325 mg (alternate days)	75 mg	75 mg	100 mg	100 mg (alternate days)
Primary endpoint (aspirin vs control)	Definite myocardial infarction or stroke resulting in death (63.2 vs 62.3 per 10 000 person-years; p=NS)	Cardiovascular mortality (81 vs 83; RR 0.96, 95% CI 0.6-1.54)	IHD (154 vs 190 events; p=0.04) excluding warfarin arm (83 vs 107 events; p=NS)	Major cardiovascular events not including silent myocardial infarction (315 vs 368; RR 0.85, 95% CI 0.73-0.99; p=0.03)	Major cardiovascular events (45 vs 64; RR 0.71, 95% CI 0.48-1.04)	Major cardiovascular events (477 vs 522; RR 0.91, 95% CI 0.80-1.03; p=0.13)

Secondary endpoints (aspirin vs control)	Non-fatal stroke (32.4 vs 28.5 per 10 000 person-years; p=NS) and non-fatal myocardial infarction (42.5 vs 43.3 per 10 000 person-years; p=NS)	Myocardial infarction (139 vs 239; RR 0.56, 95% CI 0.45-0.70; p<0.0001); stroke (119 vs 98; RR 1.22, 95% CI 0.93-1.60; p=0.15)	Stroke (47 vs 48, 2.9 vs 3.0 per 1000 person-years, p=NS)	Myocardial infarction (82 vs 127; RR 0.64, 95% CI 0.49-0.85; p=0.002); stroke (146 vs 148; RR 0.98, 95% CI 0.78-1.24; p=0.88); cardiovascular mortality (133 vs 140; RR 0.95, 95% CI 0.75-1.20; p=0.65)	Total cardiovascular events (141 vs 187; RR 0.77, 95% CI 0.62-0.95); cardiovascular death (17 vs 31; RR 0.56, 95% CI 0.31-0.99); all-cause mortality (62 vs 68; RR 0.81, 95% CI 0.58-1.13)	Fatal myocardial infarction (14 vs 12; RR 1.16, 95% CI 0.54-2.51; p=0.70); fatal stroke (23 vs 22; RR 1.04, 95% CI 0.58-1.86; p=0.90); cardiovascular death (120 vs 126; RR 0.95, 95% CI 0.74-1.22; p=0.68)
Safety endpoint (aspirin vs control)	Extracranial bleeding (10.6 vs 7.4 per 10 000 person-years; p=NS)	Bleeding requiring transfusion (48 vs 28; RR 1.71, 95% CI 1.09-2.69; p=0.02)	Major bleeding event (8 vs 4; p=NS); intermediate bleeding event (48 vs 33; p=NS)	Fatal bleeds (7 vs 8); non-fatal major bleeds (129 vs 70; RR 1.8; p<0.001)	Severe bleeding (24 vs 6; p<0.0008)	Gastrointestinal bleeding requiring transfusion (127 vs 91; RR 1.40, 95% CI 1.07-1.83; p=0.02)
All-cause mortality (aspirin vs control)	143.4 vs 159.5 per 10 000 person-years; p=NS	205 vs 216; RR 0.95, 95% CI 0.79-1.15; p=0.60	216 vs 205; 13.0 vs 12.2 per 1000 person-years, p=NS	284 vs 305; RR 0.93, 95% CI 0.79-1.09; p=0.36	62 vs 78; RR 0.81, 95% CI 0.58-1.13	609 vs 642; RR 0.95, 95% CI 0.85-1.06; p=0.32
Myocardial infarction (aspirin vs control)	Non-fatal, 42.5 vs 43.3 per 10 000 person-years; p=NS	Non-fatal, 129 vs 213; RR 0.59, 95% CI 0.47-0.74; p<0.0001	Non-fatal, 94 vs 137; 5.8 vs 8.5 per 1000 person-years, p=0.004	Fatal or non-fatal, 82 vs 127; RR 0.64, 95% CI 0.49-0.85; p=0.002; fatal or non-fatal including silent, 157 vs 184; RR 0.85, 95% CI 0.69-1.05; p=0.13	Non-fatal, 15 vs 22; RR 0.69, 95% CI 0.36-1.33	Non-fatal, 184 vs 181; RR 1.01, 95% CI 0.83-1.24; p=0.90
Non-fatal stroke (aspirin vs control)	Non-fatal, 32.4 vs 28.5 per 10 000 person-years; p=NS	Non-fatal, 110 vs 92; RR 1.20, 95% CI 0.91-1.59; p=0.20	Fatal or non-fatal events, 47 vs 48; incidence 2.9 vs 3.0 per 1000 person-years; p=NS	Fatal or non-fatal, 146 vs 148; RR 0.98, 95% CI 0.78-1.24; p=0.88	Non-fatal, 15 vs 18; RR 0.84, 95% CI 0.42-1.67	Non-fatal, 198 vs 244; RR 0.81, 95% CI 0.67-0.97; p=0.02

- 30 millones EEUU
- La FDA nunca aprobo .La Agencia Europea ?
- Ensayos despues del 2018 no beneficio , si daño.

- **WHS:** 39875 mujeres , azar, 100 mg cada 48 h. LA incidencia de ,ACV redujo 17%, no IAM ni muerte CV, seguimiento 10 años. Inicialmente en los primeros estudios diferencias de genero, mas actuales no.
- **Ensayos posteriores a 2000**

Reduccion del RCV : tabaco, TA, Estatinas

Definicion del IAM , biomarcadores

Los IAM en los primeros ensayos no incluian un BM especifico , con lo cual podrian tratarse de enf pulmonar ,GI o msesqueletica

	Pre-2000 weighted average	Pre-2000 trials	Post-2000 weighted average	Post-2000 trials
Smokers	15.6%	BMD, ³ PHS, ⁴ TPT, ⁵ HOT, ⁶ PPP, ⁷ WHS ⁸	13.9%	POPADAD, ⁹ JPAD, ¹⁰ AAA, ¹¹ JPPP, ¹² ARRIVE, ¹³ ASCEND, ¹⁴ ASPREE ¹⁵
Hypertension	SBP 157 mm Hg	BMD, TPT, HOT, PPP	SBP 140 mm Hg	POPADAD, JPAD, AAA, JPPP, ARRIVE, ASCEND, ASPREE
Diabetes	4.4%	BMD, PHS, HOT, PPP, WHS	38.4%	POPADAD, JPAD, AAA, JPPP, ARRIVE, ASCEND, ASPREE
Bodyweight	BMI 26.9 kg/m ²	TPT, HOT, PPP, WHS	BMI 27.7 kg/m ²	POPADAD, JPAD, JPPP, ARRIVE, ASCEND
Cholesterol	6.1 mmol/L	TPT, HOT, PPP	5.0 mmol/L	POPADAD, JPAD, AAA, JPPP, ASCEND, ASPREE
Statin use	16%	PPP	47%	JPAD, AAA, ARRIVE, ASCEND, ASPREE

BMD=British male doctors. PHS=physicians' health study. TPT=thrombosis prevention trial. HOT=hypertension optimal treatment. PPP=primary prevention project. WHS=women's health study. POPADAD=progression of arterial disease and diabetes. JPAD=japanese primary prevention of atherosclerosis with aspirin for diabetes. AAA=aspirin for asymptomatic atherosclerosis. JPPP=japanese primary prevention project. ARRIVE=aspirin to reduce risk of initial vascular events. ASCEND=study of cardiovascular events in diabetes. ASPREE=aspirin in reducing events in the elderly. SBP=systolic blood pressure. BMI=body-mass index.

Table 3: Cardiovascular risk burden and statin use in historical and contemporary trials

	POPADAD ^a	JPAD ^b	AAA ^c	JPPP ^d	ARRIVE ^e	ASCEND ^f	ASPREE ^g
Publication year	2008	2008	2010	2014	2018	2018	2018
Enrolment period	1997–2001	2002–05	1998–2008	2005–07	2007–16	2005–11	2010–14
Sample size (N)	1276	2539	3350	14 464	12 546	15 480	19 114
Population	Men and women aged ≥ 40 years with diabetes and ABI ≤ 0.99	Men and women aged 30–85 years with diabetes	Men and women aged 50–75 years with ABI ≤ 0.95	Men and women aged 60–85 years with hypertension, hyperlipidaemia, or diabetes	Men aged ≥ 55 years with 2–4 cardiovascular risk factors; women aged ≥ 60 years with ≥ 3 cardiovascular risk factors	Men and women aged ≥ 40 years with diabetes	Men and women aged ≥ 70 years
Control group	Placebo	No aspirin	Placebo	No aspirin	Placebo	Placebo	Placebo
Follow-up period (years)	Median 6.7	Median 4.4	Mean 8.2	Median 5	Median 5	Median 7.4	Median 4.7
Participant age (years)	Mean 60	Mean 65	Mean 62	Mean 71	Mean 64	Mean 63	Median 74
Smokers (%)	31%	21%	33%	13%	29%	8%	4%
Hypertension	Mean BP 145/79 mm Hg	Mean BP 135/77 mm Hg; hypertension, 58%	Mean BP 148/84 mm Hg	Mean BP 137/78 mm Hg; hypertension, 85%	Median SBP 145 mm Hg; hypertension, 63%	Mean SBP 136 mm Hg	Mean BP 139/77 mm Hg; hypertension, 75%
Hyperlipidaemia	Mean cholesterol 5.5 mmol/L	Mean cholesterol 5.2 mmol/L; hyperlipidaemia, 53%	Mean cholesterol 6.2 mmol/L	Mean cholesterol 5.2 mmol/L; hyperlipidaemia, 72%	Hyperlipidaemia, 58%	Mean cholesterol 4.2 mmol/L	Mean cholesterol 5.2 mmol/L; hyperlipidaemia, 66%
Statin use (%)	–	26%	4% at start, increased to 25%	–	43%	75%	34%
Diabetes (%)	100%	100%	3%	34%	0%	100%	11%
Bodyweight	Mean BMI 29.3 kg/m ²	Mean BMI 24 kg/m ²	–	Mean BMI 24.2 kg/m ² ; BMI ≥ 25 kg/m ² , 36%	Mean BMI 28.4; BMI ≥ 25 kg/m ² , 79%	Mean BMI 30.7; BMI ≥ 25 kg/m ² , 85%	BMI ≥ 30 kg/m ² , 30%
Women (%)	56%	46%	72%	58%	30%	37%	56%
Men (%)	44%	54%	28%	42%	70%	63%	44%
Aspirin dosage (mg)	100 mg	81 mg or 100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg
Primary endpoint (aspirin vs control)	Major cardiovascular events (116 vs 117; RR 0.98, 95% CI 0.76–1.26; $p=0.86$); cardiovascular death (43 vs 35; RR 1.23, 95% CI 0.79–1.93; $p=0.36$)	Major cardiovascular events (68 vs 86; HR 0.80, 95% CI 0.58–1.10; $p=0.16$)	Major cardiovascular events (13.7 vs 13.3 per 1000 person-years; HR 1.03, 95% CI 0.84–1.27)	Major cardiovascular events (193 vs 207; HR 0.94, 95% CI 0.77–1.15; $p=0.54$)	Major cardiovascular events (269 vs 281; HR 0.96, 95% CI 0.81–1.13; $p=0.60$)	Major cardiovascular events (658 vs 743; rate ratio 0.88, 95% CI 0.79–0.97; $p=0.01$)	Death, dementia, or persistent physical disability (21.5 vs 21.2 per 1000 person-years; HR 1.01, 95% CI 0.92–1.11; $p=0.79$)

Women (%)	56%	46%	72%	58%	30%	37%	56%
Men (%)	44%	54%	28%	42%	70%	63%	44%
Aspirin dosage (mg)	100 mg	81 mg or 100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg
Primary endpoint (aspirin vs control)	Major cardiovascular events (116 vs 117; RR 0.98, 95% CI 0.76-1.26; p=0.86); cardiovascular death (43 vs 35; RR 1.23, 95% CI 0.79-1.93; p=0.36)	Major cardiovascular events (68 vs 86; HR 0.80, 95% CI 0.58-1.10; p=0.16)	Major cardiovascular events (13.7 vs 13.3 per 1000 person-years; HR 1.03, 95% CI 0.84-1.27)	Major cardiovascular events (193 vs 207; HR 0.94, 95% CI 0.77-1.15; p=0.54)	Major cardiovascular events (269 vs 281; HR 0.96, 95% CI 0.81-1.13; p=0.60)	Major cardiovascular events (658 vs 743; rate ratio 0.88, 95% CI 0.79-0.97; p=0.01)	Death, dementia, or persistent physical disability (21.5 vs 21.2 per 1000 person-year; HR 1.01, 95% CI 0.92-1.11; p=0.79)
Secondary endpoints (aspirin vs control)	All-cause mortality; non-fatal myocardial infarction; other vascular events (not included)	Cardiovascular mortality (1 vs 10; HR 0.10, 95% CI 0.01-0.79; p=0.0037); coronary heart disease events (28 vs 35; HR 0.81, 95% CI 0.49-1.33; p=0.40)	Composite of primary endpoint or angina, claudication, or TIA (22.8 vs 22.9 per 1000 person-years; HR 1.00, 95% CI 0.85-1.17) and all-cause mortality	Composite of primary endpoint or atherosclerosis (280 vs 319; HR 0.89, 95% CI 0.75-1.04; p=0.14); cardiovascular death (58 vs 57; HR 1.03, 95% CI 0.71-1.48; p=0.89)	Composite and individual outcomes of the time to cardiovascular death, myocardial infarction, or stroke; time to UA; time to TIA; and time to death (p=NS for all endpoints)	Any major vascular event (833 vs 936; rate ratio 0.88, 95% CI 0.80-0.97); gastrointestinal cancer (157 vs 158; rate ratio 0.99; p=NS)	Major cardiovascular events (10.7 vs 11.3 per 1000 person-years; HR 0.95, 95% CI 0.83-1.08)
Safety endpoint (aspirin vs control)	Gastrointestinal bleeding (28 vs 31; RR 0.90, 95% CI 0.53-1.52; p=0.69)	Haemorrhagic stroke or severe gastrointestinal bleeding (10 vs 7; p=NS)	Major haemorrhage requiring hospitalisation (34 vs 20; HR 1.71, 95% CI 0.99-2.97)	Extracranial bleed requiring transfusion or hospitalisation (62 vs 34; HR 1.85, 95% CI 1.22-2.81; p=0.004)	Gastrointestinal bleeding events (61 vs 29; HR 2.11, 95% CI 1.36-3.28; p=0.0007)	Major bleeding event (314 vs 245; rate ratio 1.29, 95% CI 1.09-1.52; p=0.003)	Major haemorrhage (8.6 vs 6.2 per 1000 person-years; HR 1.38, 95% CI 1.18-1.62; p=0.001)
All-cause mortality (aspirin vs control)	94 vs 101; RR 0.93, 95% CI 0.71-1.24; p=0.63	34 vs 38; HR 0.90, 95% CI 0.57-1.44; p=0.67	176 vs 186; HR 0.95, 95% CI 0.77-1.16	297 vs 303; HR 0.99, 95% CI 0.85-1.17; p=0.93	160 vs 161; HR 0.99, 95% CI 0.80-1.24; p=0.95	748 vs 792; rate ratio 0.94, 95% CI 0.85-1.04	12.7 vs 11.1 per 1000 person-years; HR 1.14, 95% CI 1.01-1.29

ASCEND (Rate Ratio 95%)		ARRIVE (HR IC 95%) (ITT; PP)		ASPREE (HR IC 95%)
Variable principal combinada		ITT: ND PP: 0,81 (0,64-1,02) (LS)		ASPREE-3: ND
IAM, ictus o muerte CV		ND		
IAM*		ITT: ND PP: 0,53 (0,36-0,79)		ASPREE-2: ND
IAM no fatal		ITT: ND PP: 0,55 (0,36-0,84)		
EAG Vasculares		Similares		
EAG vascular o revascularización		0,88 (0,80-0,97)		ASPREE-2: ECV***: 0,95 (0,83-1,08) EA vascular mayor, no revascularización: 0,89 (0,77-1,03) (ND, pero LS)
EAG vascular (incl. AIT)		Global: 0,88 (0,79-0,97) Otros EAG**: < 3 años: 0,74 (0,62-0,89); 3 a < 5: 0,85 (0,69-1,04); ≥ 5 a < 7: 1,04 (0,84-1,28); 7: 1,02 (0,78-1,33)		
EAG vascular (excl. AIT)		0,92 (0,82-1,03) (LS)		
Ictus, AIT, Angor inestable		ND (Ictus, AIT)	ND (Ictus, AIT, angor)	ASPREE-2: ND (ictus)
Muertes		ITT: ND		
MCC		ITT: ND		ASPREE-1: 1,14 (1,01-1,29) ASPREE-3: 1,14 (1,01-1,29)
MCV		ND (excluye hemorragia intracraneal)		
MC		ITT: ND		
MHM, MCV, MOC				ASPREE-1: 1,31 (1,10-1,56) (cualquier tipo de cáncer) 1,77 (1,02-3,06) (cáncer colorrectal)
Otras (Demencia, DFP)				ND
Hemorragias mayores				ASPREE-3: ND
HM		1,29 (1,09-1,52)		ASPREE-2: 1,38 (1,18-1,62) ASPREE-3: 1,38 (1,18-1,62)
HIC		ND		ASPREE-2: Cualquier HIC: 1,50 (1,11-2,02) Hemorragia subdural o extradural: 1,79 (1,06-3,02)
HGI graves		1,36 (1,05-1,75)		ASPREE-2: HGIS: 1,87 (1,32-2,66) HGII: ND

	ASCEND	ARRIVE	ASPREE
Nº pacientes	15.480	12.546	19.114
Duración (mediana años)	7,4	5	4,7
Pacientes excluidos	Indicación clara de AAS o contraindicación de la misma u otras condiciones que limitaran la adherencia al tto (durante al menos 5 años).	Alto riesgo de hemorragias GI u otras que requirieron anticoagulantes o AINE, DM, EAG vascular (ictus, IAM ...), arritmias, ICC.	ASPREE-2: Demencia, alto riesgo de hemorragia ASPREE-3: Demencia, alto riesgo de hemorragia, contraindicación a la aspirina, ° MMSE < 78, ° IIK 4-5
Variable principal	Primer evento vascular grave (IAM, ictus o AIT o muerte CV, excluyendo HIC confirmada).	Tiempo hasta un primer evento de IAM, muerte CV, angina inestable, o AIT.	ASPREE-1: Muertes confirmadas ° por cualquier causa ASPREE-2: Compuesto de ECV (enfermedad coronaria fatal, IAM no fatal, ictus fatal o no fatal u hospitalización por IC) ASPREE-3: Compuesto de muerte por cualquier causa, demencia o discapacidad física
Otras variables secundarias de eficacia y seguridad	Cáncer tracto GI Primer evento hemorrágico mayor (HIC, oculares, GI u otras graves)	Tiempo para la ocurrencia de angina inestable, de AIT y el tiempo e incidencia de muerte por cualquier causa. Eventos hemorrágicos y otros EA	ASPREE-1: Otras causas de muerte: por cáncer, por ECV, por hemorragias mayores, otros) ASPREE-3: ECV fatal y no fatal (incluyen ictus), cáncer fatal y no fatal, alteración cognitiva leve, depresión. Hemorragias mayores (incluyen las significativas e ictus hemorrágico)
Características de la población basal	Edad media ≈ 63 años; mujeres ≈ 62%; fumadores habituales ≈ 8%; exfumadores ≈ 45%; no fumadores ≈ 45%; HTA ≈ 60%; ; Tto con estatinas ≈ 75%; DM2: 94% (7 años de duración media)	Edad media: 63,9 años; mujeres ≈ 30%; Fumadores ≈ 30%; ↑ colesterol alto y ↑ LDL-C; HTA sistólica 60%; IMC promedio: 28; Antihipertensivos ≈ 60%	Edad media ≈ 50 años; mujeres: 56% Fumadores ≈ 4%; dislipemia ≈ 65% HTA ≈ 75%; historia de cáncer ≈ 19% IMC promedio: 28 ; no frágiles ≈ 58%

Limitaciones 2018:

- Cumplimiento deficiente
- Todas las poblaciones tasa de EVC menores de lo esperado , lo que deja sin respuesta si la AAS podría beneficiar a jóvenes de mayor riesgo , menores de 70 años.
- Pocos IBP , que pudo favorecer la alta tasa de sangrado.
- Tiempo seguimiento corto(de 4 a 7 años)
- Las definiciones de IAM y el uso de BM mas sensibles podrían haber reducido el beneficio informado de la AAS en los ensayos actuales ..

	Definition
BMD ¹	Self-reported myocardial infarctions that were confirmed by cardiologist or neurologist review and classified as a "definite", "probable", or "doubtful" event, with "doubtful" events removed from the analysis
PHS ⁴	WHO criteria (1971): ²⁴ ECG with unequivocal changes; atypical or typical symptoms with equivocal ECG and elevated enzymes [*] ; typical history and elevated enzymes [*] with ECG negative or not available; or fatal cases with evidence of myocardial infarction at necropsy
TPT ¹	WHO criteria (1976): ²⁵ as in 1971, except with objective interpretation of ECG by Minnesota coding
HOT ⁴	At least two of: central chest pain lasting for more than 15 min; transient elevation of enzymes [*] indicating myocardial damage; and typical ECG changes
PPP ¹	At least two of: chest pain of typical intensity and duration; transient increase of serum enzymes [*] concentration indicating myocardial damage; typical ECG changes
WHS ⁴	Symptoms met WHO criteria ^{24,25} and if the event was associated with abnormal levels of cardiac enzymes [*] or diagnostic ECG
POPADAD ³	Definition according to the WHO criteria ^{24,25}
JPAD ¹⁴	Not reported
AAA ²²	American Heart Association Criteria: ²⁶ evolving diagnostic ECG; diagnostic ECG and abnormal enzymes (CK, CK-MB, SGOT, LDH); prolonged cardiac pain and abnormal enzymes (CK, CK-MB, SGOT, LDH); or a combination thereof
JPPP ²²	European Society of Cardiology and American College of Cardiology Criteria: ²⁷ evolving diagnostic ECG; or diagnostic biomarkers (CK, CK-MB, CK-MBm, or cTn)
ARRIVE ²³	At least two of: consistent clinical history; ECG consistent with ischaemia; and cardiac biomarker elevation
ASCEND ¹⁴	Evidence of cardiac necrosis (cardiac biomarkers) and evidence of acute myocardial infarction (symptoms, new ECG changes, imaging, or angiography)
ASPREE ¹⁵	European Society of Cardiology and American College of Cardiology Criteria: ²⁸ ie, rise and fall of biomarkers (CK-MB or troponin) with at least one of the following: ischaemic symptoms; development of pathologic Q waves on ECG; ECG changes indicative of ischaemia (ST segment elevation or depression); or coronary artery intervention
ECG=electrocardiogram. CK=creatinine kinase. CK-MB=creatinine kinase myocardial band. SGOT=serum glutamic-oxaloacetic transaminase. LDH=lactate dehydrogenase. CK-MBm=creatinine kinase myocardial band mass. cTn=cardiac troponin. *Cardiac enzymes available during this time were SGOT, CK, LDH.	
Table 4: Definitions of non-fatal myocardial infarction in primary prevention aspirin trials	

- **Metanálisis del 2019:**

- 11 ensayos de aspirina de px p con 157.248 no encontro reduccion de la mortalidad por todas las causas en general , incluso en paciente con DM y RCV.
- Otro metanálisis de 2019 incluyo 164.225 de 13 ensayos , la AAS **redujo el compuesto de IAM no fatal y ACV no mortal** , con tasa de hemorragias mayor
- Aunque en realidad nunca se demostro de manera concluyente que fuera efectiva en PP , en la actualidad esta claro que es mucho menos evidente .

	Guía	Recomendación
2002	USPSTF	Considere el uso de aspirina en adultos con riesgo de enfermedad coronaria (riesgo a 5 años > 3%)
2002	AHA	Considere el uso de aspirina en adultos con > 10% de riesgo de enfermedad cardiovascular durante 10 años
2007	ESC	Considere el uso de aspirina cuando el riesgo de mortalidad cardiovascular a los 10 años aumenta (riesgo de SCORE > 10%) y se controla la presión arterial
2009	USPSTF	Se recomienda la aspirina para hombres de 45 a 79 años y para mujeres de 55 a 79 años cuando el beneficio cardiovascular supera el riesgo de sangrado (grado A)
2015	AHA / ADA	Recomienda la aspirina para los pacientes con diabetes que tienen un riesgo de enfermedad cardiovascular de 10 años de al menos el 10% pero que no tienen un mayor riesgo de sangrado (clase IIa); La aspirina es razonable para los adultos que tienen diabetes y un riesgo de enfermedad cardiovascular de 10 años entre el 5% y el 10% (clase IIb)
2016	USPSTF	Recomienda la aspirina en pacientes de 50 a 59 años de edad con un 10% o más de riesgo de enfermedad cardiovascular de 10 años y bajo riesgo de sangrado (grado B)
2016	ESC	Se recomienda no iniciar la aspirina en individuos sin enfermedad cardiovascular manifiesta
2019	AHA / ACC	Recomiende contra la aspirina en personas mayores de 70 años y proporcione una recomendación débil (clase IIb) de que la aspirina pueda considerarse entre adultos de 40 a 70 años

- El supuesto beneficio de la AAS..... IAM inminente o subclinico ?
- el efecto de la AAS podria depender de lo grande que sea el infarto , o podria modificar la presentacion en todo caso cualquier profilactico eficaz deberia reducir la morbilidad posterior (IC) y la mortalidad y el seguimiento relativamente corto no es concluyente
- En conclusion la AAS no reduce los ECV fatales en pacientes que aun no han tenido un primer evento pero aumenta el riesgo de sangrado.
- Parece reducir el IAM no fatal , cada vez con mas convencimeinto

FIN

