

PROTOCOL DE REVISIÓ SISTEMÀTICA I META-ANÀLISI SOBRE L'EFICÀCIA DE L'ASPIRINA EN LA PREVENCIÓ PRIMÀRIA D'EVENTS CARDIOVASCULARS I EN LA REDUCCIÓ DE LA MORTALITAT DE POBLACIÓ AMB ALT RISC CARDIOVASCULAR

Carles López Arpí

versió 03 (Revisat el 20 setembre, 2021)

Índex

1 Justificació	1
2 Objectius específics	2
3 Equip de treball	2
4 Resultats d'interés (outcomes)	2
5 Metodologia	3
5.1 Selecció d'estudis	3
5.2 Fonts de les dades	3
5.3 keywords i sintaxis	4
5.4 Procés de revisió i selecció d'estudis	5
5.5 Recollida i recopilació de dades	5
6 Anàlisis del risc de biaixos i de la certesa evidencial	7
7 Càlcul i anàlisi dels resultats	7
7.1 Càlcul del risc cardiovascular a 10 anys.	7
7.2 Càlcul del risc relatiu, anàlisi del grau d'heterogenicitat i model de càlcul	7
8 Referències bibliogràfiques	8

1 Justificació

La prevenció secundària d'events cardiovasculars amb dosis baixes d'aspirina està ben documentada i sòlidament establerta des de fa anys [1]. Això va afavorir l'ús de l'aspirina en amplis grups poblacionals, no només en la prevenció secundària sinó també en la prevenció primària. Especialment, quan els primers estudis específics en prevenció primària començaven recalcant una significativa reducció de risc d'infart agut de miocardi i d'events cardiovasculars majors[2], una reducció dels accidents cerebrals transitoris en homes[3], o bé, una reducció d'accidents cerebrals isquèmics en dones[4].

Al llarg dels anys, els resultats de diferents assaigs clínics acumulen evidències que la prevenció primària amb aspirina no resulta tan eficaç [5–8], i diferents revisions sistemàtiques ho corroboren o bé mostren

que els beneficis no superen el risc associat de presentar un episodi advers d'hemorràgia greu [[9]; [10]; @barbarawi_aspirin_2019; [11]].

Ara bé, els diversos assaigs clínics en la matèria han resultat disposar d'una població control de referència amb un risc cardiovascular més baix de l'esperat, convertint l'aplicabilitat dels resultats només per a poblacions de risc cardiovascular baix o moderat. Així per exemple, a l'estudi ARRIVE [6], la *ASCVD risk score*¹ basal del grup placebo correspon a 17,4 %, i en finalitzar l'estudi, la ràtio d'events cardiovasculars isquèmics - transformada a 10 anys - suposa un 8,95 %. Aquest fet, a part de plantejar-nos reflexions sobre la necessitat de revisar els models actuals de càlcul de risc cardiovascular, ens mostra un buit evidencial a la població d'alt risc cardiovascular pel que fa al potencial benefici i seguretat de l'antiagregació en prevenció primària.

Aquesta revisió intentarà revisar a fons les millors evidències disponibles en l'actualitat, posant especial atenció a la població amb alt risc cardiovascular.

2 Objectius específics

1. Estudiar l'eficàcia de l'AAS en la prevenció primària de malaltia cardiovascular respecte placebo.
2. Estudiar l'eficàcia de l'AAS en la prevenció primària de malaltia cardiovascular respecte placebo en pacients d'alt risc cardiovascular.

3 Equip de treball

S'inclouran com autors les persones que participin directament en la revisió del treball, l'anàlisi del mateix, o bé participin en la recollida de dades.

En el moment actual, com a revisors s'inclouen el Dr. Rafel Ramos, i el Dr. Xavier Castells. S'inclourà també la resta de l'equip de l'Unitat de Suport a la Recerca de Girona (IDIAP), en tant participen en la revisió del treball.

S'afegiran 1 o 2 metges residents de Medicina Familiar (encara pendent d'acordar) per participar en l'avaluació dels criteris d'inclusió i exclusió de tot el conjunt d'assaigs clínics obtinguts en la cerca bibliogràfica.

4 Resultats d'interés (outcomes)

Outcomes d'eficàcia :

- Mortalitat per totes les causes
- Mortalitat cardiovascular
- Events cardiovasculars majors (MACE) : outcome compost per IAM no fatal + AVC no fatal + AIT + mortalitat cardiovascular
- Infart agut de miocardi: fatals, no fatals, i totals
- Angor pectoris
- Accident cerebrovascular: fatal, no fatal, i totals
- Accident cerebrovascular isquèmics: fatals, no fatals, i totals
- Accident isquèmic transitori

Outcomes de seguretat :

- Accident cerebrovascular hemorràgic: fatals, no fatals, i totals
- Hemorràgia intracranial
- Hemorràgia digestiva
- Hemorràgia greu: entesa com a que requereix transfusió de sang, ingrés hospitalari, o bé és causant d'exitus.

¹ASCVD : atherosclerotic cardiovascular disease risk score, <http://tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator-Plus>

5 Metodologia

5.1 Selecció d'estudis

S'inclouen estudis que presentin :

- Control aleatori de l'intervenció (assaig clínic aleatori)
- Població sense malaltia cardiovascular establerta (prevenció primària)
- Intervenció amb aspirina comparada amb grup control (placebo o sense-aspirina)
- Aportin dades dels resultats designats en aquesta revisió

No es restringeix en funció de la resta de característiques del disseny (open-label, blinded), ni de la dosi d'aspirina, ni la localització de l' estudi.

Estudis amb teràpies combinades s'inclouran sempre i quan s' avaluin i aportin els resultats de cada grup combinatori.

S' exclouen estudis amb :

- Menys d'1 any de seguiment
- No compleixen els criteris d' inclusió
- Només es disposi del resum de l' estudi
- Escrits en llengua diferent a l'anglès, francès, alemany, espanyol

Quan un estudi presenti publicacions actualitzades, s'utilitzaran les dades més recents.

Estudis on es comparin altres agents junt amb l' aspirina en front a un grup control (o grup sense tractament), s'utilitzaran en funció que es disposi dels resultats del grup aspirina per separat.

5.2 Fonts de les dades

La cerca es realitzarà sobre les següents bases de dades bibliogràfiques :

- Cochrane Library / CENTRAL
- MEDLINE

Es revisaran els següents repositoris d'assaigs clínics :

- ClinicalTrials.gov
- WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)
- US Institute of Medicine
- EU Clinical Trials Register
- OpenTrialsFDA
- Clinicalstudydatarequest.com

També es revisaran els resultats en els motors de cerca acadèmics (*Citation Searching*) com :

- Web of Science
- Scopus
- Google Scholar
- Microsoft Academic

Així mateix, es revisaran manualment les referències bibliogràfiques dels articles més rellevants que s'hagin trobat (incloses revisions sistemàtiques, o revisions narratives), i s'aprofitarà la cerca manual creuada amb els suggeriments dels propis motors de cerca presents a les bases de dades consultades ("snowball search")

5.3 keywords i sintaxis

La cerca es centrarà en la recuperació d'assaigs clínics aleatoris (ACA), doncs s'entén que són els estudis que aporten major grau d'evidència, i es realitzarà desde l'inici d'enregistraments de la base de dades utilitzada fins a l'actualitat.

Les paraules claus que s'utilitzaran en els diferents motors de cerca seran:

Acetylsalicylic Acid, Aspirin, Brain Infarction, Cardiovascular disease, Cardiovascular events, Cerebral Hemorrhage, Cerebrovascular Accident, Gastrointestinal Hemorrhage, Intracerebral Hemorrhages, Intracranial Hemorrhages, Lacunar Stroke, MACE, Major adverse cardiovascular event, Major bleeding, Myocardial Infarction, Myocardial Infarction, Primary Prevention, Randomized Controlled Trials, Risk Assessment, i Stroke.

Les sintaxis que s'utilitzaran a les bases de dades bibliogràfiques seràn :

Cercador	Sintaxi
Pubmed	(Aspirin" OR "Acetylsalicylic Acid") (["Primary Prevention"]) AND (["Randomized Controlled Trials"]) ("cardiovascular diseases"[MeSH Terms] OR ("cardiovascular"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "cardiovascular diseases"[All Fields] OR ("cardiovascular"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "cardiovascular disease"[All Fields] OR (("major"[All Fields] OR "majority"[All Fields] OR "majoring"[All Fields] OR "majorities"[All Fields] OR "majority"[All Fields] OR "majors"[All Fields]) AND ("adverse"[All Fields] OR "adversely"[All Fields] OR "adverses"[All Fields]) AND ("cardiovascular system"[MeSH Terms] OR ("cardiovascular"[All Fields] AND "system"[All Fields]) OR "cardiovascular system"[All Fields] OR "cardiovascular"[All Fields] OR "cardiovasculars"[All Fields]) AND ("event"[All Fields] OR "event s"[All Fields] OR "events"[All Fields])) OR ("myristica"[MeSH Terms] OR "myristica"[All Fields] OR "mace"[All Fields])) AND "clinical trial"[Publication Type] AND ("Aspirin"[All Fields] OR "Acetylsalicylic Acid"[All Fields]) AND ("primary prevention"[MeSH Terms] OR ("primary"[All Fields] AND "prevention"[All Fields]) OR "primary prevention"[All Fields])
Cochrane	#1 : Primary Prevention #2 : Cardiovascular diseases #3 : #1 AND #2 #4 : aspirin #5 : #3 AND #4 #6 : MeSH descriptor: [Cardiovascular Diseases] explode all trees #7 : MeSH descriptor: [Primary Prevention] explode all trees #8 : #6 AND #7 #9 : MeSH descriptor: [Aspirin] explode all trees #10 : #8 AND #9

S'informarà de les sintaxis específiques que finalment s'utilitzin en els diferents recursos bibliogràfics, així com la data en que ha estat realitzada la cerca.

5.4 Procés de revisió i selecció d'estudis

S'utilitzarà l'eina de revisió PRISMA²

5.4.1 Identificació d'estudis

5.4.1.1 Obtenció del conjunt de registres i filtre per ACA. Per a cada conjunt de registres bibliogràfics obtingut de la base de dades o motor de cerca, es filtraran només els ACA. Quan la base de dades o el motor de cerca permetin aquest procés de filtre, s'utilitzarà la interfície nativa, i/o s'utilitzaran les sintaxis suggerides per BMJ Best Practices per a la cerca d'ACA.³

Per a cada font consultada es registrarà en un full de càlcul les següents dades :

- nom de la font
- plataforma d'accés
- data de realització de la cerca
- sintaxi utilitzada
- nombre total de resultats

5.4.1.2 Eliminació de duplicats Mitjançant la programació R[12] s'eliminaran els registres duplicats a través de l'identificació dels DOI, els títols, la data de publicació i els autors.

5.4.2 Screening : Revisió manual dels criteris de compliment

El conjunt obtingut fins al moment s'exportarà a un full de càlcul on 2 revisors independents avaluaran manualment el compliment dels criteris d'inclusió i l'absència de criteris d'exclusió mitjançant l'informació obtinguda en els resums dels articles. En el propi full de càlcul es registrarà el compliment (si/no) dels criteris d'inclusió, junt amb un camp categòric per a les causes de no compliment.

ELS revisors no sabran les decisions que ha pres el seu homòleg, i les discrepàncies de criteri o selecció entre els 2 revisors es resoldran per consens amb l'equip complet d'autors de la revisió.

5.4.3 Elegibilitat dels estudis i inclusió final

Dels estudis que compleixen criteris es realitzarà una lectura atenta i completa per avaluar la inclusió definitiva a la revisió.

5.5 Recollida i recopilació de dades

L'informació recollida dels articles, o dels materials suplementaris associats, es recopilarà en un full de càlcul organitzat en 4 taules normalitzades, amb un identificador propi per a cada estudi.

5.5.1 Taula Disseny.

Una taula recopilatòria amb les característiques principals del disseny de l'estudi, amb els següents camps :

- Identificador de l'estudi
- Països on s'ha inclòs la població participant
- Disseny de l'estudi
- Població estudiada
- Criteris d'inclusió
- Criteris d'exclusió

²<http://prisma-statement.org>

³<https://bestpractice.bmj.com/info/toolkit/learn-ebm/study-design-search-filters/>

- Outcomes primaris
- Dosis d'aspirina emprada
- Utilització de placebo com a control

5.5.2 Taula Demografia.

Una taula amb les característiques demogràfiques de la població estudiada, amb els següents camps :

- Identificador de l'estudi
- Nombre de participants totals
- Nombre de participants en el grup aspirina
- Nombre de participants en el grup control
- Nombre d'homes
- Mitjana d'edat
- Temps promig de seguiment
- Nombre de pacients amb DM
- Nombre de pacients amb HTA
- Nombre de pacients amb obesitat
- Nombre de pacients amb dislipèmia
- Nombre de pacients fumadors
- Promig de l'índex de massa corporal

5.5.3 Taula Resultats,

Una taula amb el recompte d'events, on per al grup aspirina i per al grup control es registraran els següents camps :

- Identificador de l'estudi
- Mortalitat total
- Mortalitat cardiovascular
- MACE
- IAM no fatal
- IAM total (fatal + no fatal)
- AIT
- AVC isquèmic no fatal
- AVC isquèmic total (fatal + no fatal)
- AVC hemorràgic
- AVC (sense distinció d' isquèmic o hemorràgic, ni fatal o no fatal)
- Hemorràgia intracranial
- Sagnant digestiu
- Sagnats totals

5.5.4 Taula de subgrups

De poder diferenciar resultats per a població amb alt risc cardiovascular, es recopilarà els resultats d'aquest subgrup en una quarta taula (Taula Subgrups), d'estructura similar a l'anterior, afegint la variable identificativa del subgrup.

- Identificador de l'estudi
- Descripció del subgrup
- Mortalitat total
- Mortalitat cardiovascular
- MACE
- IAM no fatal
- IAM total (fatal + no fatal)
- AIT

- AVC isquèmic no fatal
- AVC isquèmic total (fatal + no fatal)
- AVC hemorràgic
- AVC (sense distinció d' isquèmic o hemorràgic, ni fatal o no fatal)
- Hemorràgia intracranial
- Sagnant digestiu
- Sagnats totals

S' inclouran els resultats que es reportin directament en l' estudi, o que puguem calcular a partir de les dades aportades.

En els estudis que presentin més d'una publicació s'utilitzaran les dades més actualitzades, i es registraran les dades d'interés després de la valoració de tot el conjunt de les publicacions.

S' intentarà contactar amb els autors dels estudis per a l'obtenció de resultats d'interés no publicats.

6 Anàlisi del risc de biaixos i de la certesa evidencial

S' utilitzarà les metodologies següents :

- GRADE⁴
- Cochrane tool ROB2 per a risc de biaixos en ACA [13, 14]

S'utilitzaran funnel-plots per a la visualització gràfica de possibles biaixos, junt amb el test de simetria d'Egger[15].

7 Càlcul i anàlisi dels resultats

Es realitzarà una aproximació freqüentista per a la realització de la meta-anàlisi.

És possible que els diferents estudis presentin diferents resultats finals, i no sempre definits de la mateixa manera, pel que es farà una meta-anàlisi d'aquells resultats agregats que resultin concordants.

S'utilitzarà l'anàlisi de subgrups per a la valoració dels resultats en la població amb alt risc cardiovascular.

7.1 Càlcul del risc cardiovascular a 10 anys.

Aquest càlcul s'utilitzarà per a la comparació del risc cardiovascular basal entre els diferents estudis.

En base als events succeïts al grup control de cada estudi, es calcularà el risc cardiovascular a 10 anys (Risk_10y), mitjançant la següent fórmula :

$$Risk_10y = \frac{Esdeveniments\ vasculars}{Temps\ de\ seguiment(anys) \times nombre\ de\ controls} \times 10\ anys \times 100\ pacients$$

Asumint que els esdeveniments cardiovasculars segueixen una distribució de Poison, el càlcul de l'interval de confiança es realitzarà mitjançant la següent fórmula :

$$IC_{95} = \pm 1.96 \sqrt{\frac{\lambda}{n}} \equiv \pm 1.96 \sqrt{\frac{Risk_{10y}}{n_{control}}}$$

7.2 Càlcul del risc relatiu, anàlisi del grau d'heterogenicitat i model de càlcul

Els resultats recollits són variables dicotòmiques (presència o absència d'un esdeveniment), pel que es calcularà el risc relatiu per a cada resultat d'interés com a principal mesura de l'efecte, amb l'interval de confiança del 95%.

⁴<https://www.gradeworkinggroup.org/>

S'aplicarà el test estadístic Cochran χ^2 i el test d'inconsistència I^2 [16] per avaluar el grau d'heterogenicitat entre els resultats dels diferents estudis, i el model de *DerSimonian and Laird*[17] per al càlcul de les variàncies aplicant un model d'efectes aleatoris per a l'obtenció del risc relatiu combinat (*pooled risk ratio*). El pes d'influència de cada estudi és calcularà mitjançant el mètode Mantel-Haenszel[18]. Es considerarà un resultat significatiu per als valors de $p < 0.05$ en contrastos bilaterals.

Es realitzaran forest-plots per a la visualització dels anàlisis realitzats.

S'utilitzarà la programació amb R[12] i les llibreries *epiR*[19], *meta*[20] i *metafor*[21], per a la realització dels càlculs.

8 Referències bibliogràfiques

1. Group BMJP. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324:71-86. doi:10.1136/bmj.324.7329.71.
2. Physicians' Health Study Research Group SC of the. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med*. 1989;321:129-35.
3. Peto R, Gray R, Collins R, Wheatley K, Hennekens C, Jamrozik K, et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1988;296:313-6.
4. Ridker PM, Cook NR, Lee I-M, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, et al. A Randomized Trial of Low-Dose Aspirin in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Women. *New England Journal of Medicine*. 2005;352:1293-304. doi:10.1056/NEJMoa050613.
5. Saito Y, Okada S, Ogawa H, Soejima H, Sakuma M, Nakayama M, et al. Low-Dose Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: 10-Year Follow-Up of a Randomized Controlled Trial. *Circulation*. 2017;135:659-70.
6. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, Cricelli C, Darius H, Gorelick PB, 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;392:1036-46.
7. Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, Barton J, et al. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2018;379:1529-39.
8. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, Tonkin AM, Donnan GA, Nelson MR, et al. Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly. *N Engl J Med*. 2018;379:1509-18.
9. Gelbenegger G, Postula M, Pecun L, Halvorsen S, Lesiak M, Schoergenhofer C, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis with a particular focus on subgroups. *BMC Med*. 2019;17:198.
10. Shah R, Khan B, Latham SB, Khan SA, Rao SV. A Meta-Analysis of Aspirin for the Primary Prevention of Cardiovascular Diseases in the Context of Contemporary Preventive Strategies. *Am J Med*. 2019;132:1295-1304.e3.
11. Abdelaziz HK, Saad M, Pothineni NVK, Megaly M, Potluri R, Saleh M, et al. Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:2915-29.
12. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2020. <https://www.R-project.org/>.
13. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343. doi:10.1136/bmj.d5928.
14. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366. doi:10.1136/bmj.l4898.

15. Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997;315:629-34. doi:10.1136/bmj.315.7109.629.
16. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327:557-60. doi:10.1136/bmj.327.7414.557.
17. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clinical Trials*. 1986;7:177-88. doi:[https://doi.org/10.1016/0197-2456\(86\)90046-2](https://doi.org/10.1016/0197-2456(86)90046-2).
18. Mantel N, Haenszel W. Statistical Aspects of the Analysis of Data From Retrospective Studies of Disease. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 1959;22:719-48. doi:10.1093/jnci/22.4.719.
19. Telmo Nunes MS with contributions from, Heuer C, Marshall J, Sanchez J, Thornton R, Reiczigel J, et al. *epiR: Tools for the Analysis of Epidemiological Data*. 2020. <https://CRAN.R-project.org/package=epiR>.
20. Balduzzi S, Rücker G, Schwarzer G. How to perform a meta-analysis with R: a practical tutorial. *Evidence-Based Mental Health*. 2019.
21. Viechtbauer W. Conducting meta-analyses in R with the metafor package. *Journal of Statistical Software*. 2010;36:1-48. <https://www.jstatsoft.org/v36/i03/>.