

## Informe Area Farmacológica



Dr. Martín Cañas  
Prof.Dr. Héctor Buschiazzo

### La aspirina como agente preventivo

*La aspirina cumplió más de cien años y es probablemente el fármaco mejor conocido y de mayor uso en el mundo entero. En las últimas décadas se ha transformado en una droga de aplicación cardiovascular. A bajas dosis (75-325 mg/día), el ácido acetil salicílico(AAS) ha mostrado una eficacia similar a otros antiagregantes plaquetarios en la prevención secundaria de eventos vasculares isquémicos, en pacientes con infarto de miocardio, angina estable e inestable y accidente cerebrovascular.*<sup>1</sup>

*Así lo que en otra época se observaba como un efecto adverso se han convertido en una de sus principales indicaciones, y un fármaco que se prescribía en gramos ahora se da en miligramos.*

*Actualmente se acepta como el antiagregante de elección en estos casos, ya que ofrece la mejor relación riesgo-beneficio-costo comparada con sus alternativas.*<sup>1,2,3,4,5,6,7</sup>

*Es necesario recordar que para disminuir morbimortalidad cardiovascular deben tratarse los principales factores de riesgo como hipertensión, diabetes, hipercolesterolemia, tabaquismo, obesidad y sedentarismo*

### Introducción

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de mortalidad en los países desarrollados (40%-50%), sobre todo entre los pacientes ancianos y en particular, las de origen cerebrovascular y coronarias; si bien en los últimos años, se ha producido un ligero descenso de esta mortalidad, posiblemente al conseguir un mayor control de los factores de riesgo de las mismas. Estas enfermedades se asocian con una elevada morbilidad, lo que unido al aumento progresivo de la edad de la población, conlleva importantes costos humanos y económicos.<sup>2</sup>

Las propiedades del ácido acetilsalicílico (AAS) como antiagregante plaquetario,

conocidas desde hace más de treinta años, han generado el desarrollo de numerosos ensayos clínicos para determinar su eficacia antitrombótica, y también para establecer su capacidad de prevenir eventos vasculares oclusivos en pacientes de riesgo.<sup>1,2,3.</sup>

Aunque en principio, todos los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) presentan propiedades antiagregantes, hasta el momento, solo el AAS dispone de evidencias de eficacia en alteraciones vasculares; de hecho, algunos autores recomiendan el uso de AAS, cuando sea necesario asegurar un efecto antiagregante, incluso cuando los pacientes estén en tratamiento con otros AINEs.<sup>1</sup>

### Mecanismo de Acción

La actividad de los AINEs como antiagregantes plaquetarios y su capacidad para prolongar el tiempo de hemostasia se

debe a su efecto inhibitor de la síntesis de prostaglandinas, mediante la inactivación de la ciclooxigenasa que produce una reducción

de la formación y liberación de tromboxano A2 en las plaquetas, que es un potente vasoconstrictor y estimulante de la agregación plaquetaria.<sup>1,2,3</sup>

El AAS, a diferencia de otros AINEs, inhibe la agregación plaquetaria de forma irreversible, por lo que la recuperación de la hemostasia a valores normales una vez interrumpido el tratamiento depende de la producción de nuevas plaquetas funcionantes.<sup>2,3,4</sup> Por el contrario, el efecto antiagregante de otros AINEs, por su acción inhibitoria reversible de la ciclooxigenasa, persiste mientras estos mantengan concentraciones inhibitorias en plasma.<sup>1,3,6</sup>

La inhibición de la ciclooxigenasa es virtualmente completa tras algunos días de

tratamiento con dosis de 75 mg/día de AAS, suficiente para inhibir la producción de tromboxano (Km bajo).<sup>1,3</sup>

Dosis mayores no mejoran sustancialmente el efecto antiagregante, si bien adelantan la aparición del efecto máximo, que es casi inmediato tras la administración de dosis de 160-325 mg de AAS.<sup>1,4,6</sup> Por el contrario, las dosis superiores a 325 mg inhibirían también la síntesis de prostaciclina a nivel del endotelio, con capacidad normal de efecto antiagregante y vasodilatación, produciéndose un efecto paradójico al buscado.<sup>2</sup>

## Pruebas de eficacia

La revisión sistemática del Antiplatelet Trialists Collaboration (ATC)<sup>7</sup> en 1994 revisó la evidencia randomizada sobre los efectos de la terapia antiagregante en la prevención de eventos vasculares serios en 159 (solo 145 median eventos vasculares) ensayos clínicos randomizados comparando la terapéutica antiplaquetaria con un grupo control, o con otro fármaco en más de 100.000 pacientes. El análisis de los datos aportó pruebas inequívocas el tratamiento con antiagregantes plaquetarios en individuos con manifestaciones clínicas de aterosclerosis disminuía la probabilidad de un evento cardiovascular serio en un 25%. Dos tercios de los datos provenían de ensayos que comparaban AAS con un grupo placebo.<sup>7</sup> El régimen más evaluado fue la dosis media de aspirina (75-325mg/día).

*Tabla 1. Efecto Preventivo del Tratamiento con Antiagregantes Plaquetarios sobre los Eventos Vasculares Isquémicos (resultados de 145 de los 159 ensayos clínicos del ATC, que informaban sobre eventos vasculares).<sup>2,7</sup>*

Así en ausencia de alguna contraindicación, la aspirina debe considerarse en los siguientes grupos:

enfermedad coronaria (infarto o angina) o siguiendo a procedimientos de revascularización, estenosis carotídea asintomática, ataque isquémico transitorio (AIT) o ACV isquémico, fibrilación auricular cuando se ha decidido no anticoagular, y en pacientes con enfermedad vascular periférica quienes tienen riesgo de desarrollar complicaciones ateroscleróticas vasculares.

También se concluyó que para el uso rutinario en pacientes con bajo riesgo de eventos vasculares isquémicos, no existían evidencias claras.<sup>7</sup>

Situación Clínica	Nº De Ensayos Clínicos	Eventos Prevenidos /1.000 Pacientes (DE)	Duración Del Tratamiento Antiagregante (En Meses)
IAM *	9	38(5)	1
IAM previo*	11	36(6)	27
Ictus o AIT Previo*	18	37(8)	33
Otros factores De riesgo*	104	23(4)	16
Prevención Primaria <sup>®</sup>	3	4(3)	62

\* 2p < 0,00001    <sup>®</sup> 2p = 0,09    IAM= infarto Agudo de miocardio    AIT= ataque isquémico transitorio

En otro ensayo(HOT)<sup>8</sup> se comparó el AAS 75 mg/día con placebo en más de 18.000 pacientes hipertensos de ambos sexos y mayores de 50 años tratados con medicamentos antihipertensivos. El ácido acetil salicílico(asociado al tratamiento antihipertensivo) redujo la incidencia global de infarto agudo de miocardio(fatal y no fatal) en un 36% y, pero no redujo la mortalidad cardiovascular ni la global, pero si aumento la incidencia de hemorragias severas y menores(RR=1,8) aunque no la mortalidad por estas causas.<sup>8</sup>

Como queda establecido el uso de antiagregantes plaquetarios luego de sufrir un evento coronario o un accidente vascular cerebral reduce la morbimortalidad cardiovascular. Esto ha conducido a evaluar la eficacia en la prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares.

Para determinar en que nivel del riesgo cardiovascular y coronario, la aspirina es útil en la prevención primaria de patología cardiovascular se realizó un metaanálisis de cuatro ensayos clínicos controlados de aspirina como prevención primaria.<sup>11</sup>

Observaron que las dosis bajas de aspirina claramente reducen los eventos cardiovasculares en un 15% y los infartos en un 30% pero incrementan el riesgo de hemorragia (cerebral) en un 6% en forma no significativa, y de los sangrados no cerebrales y sangrados mayores en un 69% en forma significativa estadísticamente.<sup>12</sup>

Fue calculado el beneficio neto mediante el número de IAM prevenidos sin episodios de sangrado y para los diferentes niveles de riesgo cardiovascular. Todo esto se realizó sobre la base de 100 pacientes tratados durante 5 años con dosis bajas de aspirina y con riesgos cardiovasculares del 0.5%, 1% y 1.5% anuales (estos riesgos pueden calcularse con las tablas de Framingham o sus derivadas como la tabla Sheffield).<sup>13,14,15,16</sup> Su hipótesis fue que bajas dosis de aspirina reducían el riesgo de infarto de miocardio cerca de un 30% pero con un riesgo de sangrado no despreciable. Esto proporciono el número de pacientes que necesitan ser tratados con bajas dosis de aspirina para prevenir un evento. En pacientes de bajo riesgo coronario , 0.5%

En un ensayo en más de 22000 hombres mayores de 40 años sin antecedentes de enfermedad cardiovascular se comparó la eficacia de el AAS, en dosis de 325 mg en días alternos contra placebo.<sup>9</sup> El ácido acetil salicílico redujo la incidencia de IAM no fatal en un 44%, principalmente en los mayores de 50 años, diabéticos e hipertensos y cuando los valores de colesterol eran bajos más que altos. En cambio no modificó la incidencia de ACV ni la mortalidad, y si aumentó la incidencia de ulcera gastroduodenal.<sup>9</sup>

En otro ensayo clínico que incluyó 5000 hombres(médicos británicos) sin enfermedad cardiovascular, el AAS, 500mg por día, no redujo la incidencia de infarto, ni ACV ni la mortalidad.<sup>10</sup>

anual, se necesita tratar (ver tabla 2 NNT y NND)133 personas con bajas dosis de aspirina durante cinco años para prevenir un infarto de miocardio. Pero para prevenir un infarto y no incrementar el riesgo de hemorragia cerebral se necesita tratar 179 personas(NNT=179) y así si tenemos en cuenta el incremento de riesgo de sangrados mayores y menores, el **número de personas que necesitamos tratar(NNT)** para prevenir un infarto y no padecer un evento hemorrágico crece hasta empezar a convertirse en un riesgo de efectos adversos por el AAS y así convertirse en el **número necesario para producir un daño(NND)** con lo que a la larga una persona resulta perjudicada por cada 500 tratamientos, por lo cual en las personas con riesgo bajo coronario(0,5%) no es conveniente el AAS como prevención primaria. En cambio los resultados parecen mejores cuando aumenta el riesgo cardiovascular.<sup>11</sup>(ver tabla2) Este estudio nos muestra que es necesario establecer el riesgo individual de cada paciente para predecir quién se beneficiará y quién no con la prevención primaria.

**Tabla2. Riesgo y beneficio de la aspirina a bajas dosis en prevención primaria(modificado de 12)**

	Riesgo de eventos coronarios					
	0.5%/ año		1.0%/ año		1.5% / año	
Infartos de miocardio prevenidos	Reducción absoluta (% / año)	NNT	Reducción absoluta (% / año)	NNT	Reducción absoluta (% / año)	NNT
Total	0.75	133	1.5	67	2.25	44
Neto sobre 0.19 hemorragias cerebrales	0.56	179	1.31	76	2.06	49
Neto sobre 0.17 sangrados mayores	0.39	256	1.14	88	1.89	53
Neto sobre 0.76 sangrados no menores	-0.20	-500	0.55	182	1.3	77

Calculado sobre la base de 100 pacientes tratados durante cinco años. **NNT** es el número de pacientes que se necesita tratar durante cinco años para prevenir un evento. Valores negativos reflejan el número de pacientes a tratar para producir un daño(efecto secundario) en un paciente(**NND**).

### Dosis Optima de AAS

La evidencia proveniente de ensayos clínicos muestra que todas las dosis de aspirina que inhiben máximamente la agregación plaquetaria son efectivas en la prevención del tromboembolismo. En el Antiplatelet Trialists' Collaboration <sup>7</sup> de los 145 ensayos evaluados, se analizaron 3 regimenes de dosis en 46(algunos ensayos contribuyeron en más de una comparación) en los cuales se utilizó la aspirina sola: menos de 160 mg (principalmente 75-150 mg) (7 ensayos clínicos), 160-325 mg (12 ensayos clínicos) y 500-1500 mg/ día (30 ensayos clínicos). La reducción del riesgo para IAM, ACV o muerte vascular no fueron significativamente diferentes para estos 3 regimenes: siendo 26%, 28% y 21% respectivamente. Tres ensayos fueron analizados en los cuales se comparaban altas dosis de AAS (500-1500 mg/día) con dosis más bajas (75-325 mg/día). No hubo una diferencia significativa en la eficacia de estos regimenes. Estos ensayos proveen evidencia suficiente para

afirmar que dosis tan bajas como 75 mg/día son efectivas aunque no existe evidencia substancial para dosis menores.<sup>1,7</sup>

La aspirina soluble en dosis de 75-100 mg/día inhibe completamente la cicloxigenasa en las plaquetas y en la pared arterial. En la actualidad se desconoce si las dosis más bajas tienen mayor o menor efecto terapéutico. Tampoco se sabe bien si las formulaciones de liberación prolongada a dosis suficientes para inhibir la función plaquetaria pueden producir un ahorro significativo de la producción de prostaciclina, para ofrecer una pequeña pero significativa ventaja clínica.<sup>1</sup>

Parece razonable utilizar dosis bajas de aspirina, que son suficientes para ejercer un efecto inhibitorio máximo sobre la función plaquetaria. Las dos principales razones son minimizar los efectos adversos e intentar ahorrar la producción de prostaciclina en la pared de los vasos.

### Efectos Adversos

Los efectos adversos asociados con más frecuencia al uso de AAS en estas situaciones clínicas, han sido intolerancia y hemorragia

gastrointestinal, si bien muchos de los pacientes con alteraciones gastrointestinales permanecen asintomáticos (casi el 60%).

Estos efectos además son de carácter dosis-dependiente y se han descrito en el 25-30% de los pacientes tratados con dosis de 75-325 mg/día. <sup>1,3,4,17</sup> Se ha señalado que dosis inferiores a 30 mg/día probablemente no

presenten problemas de efectos adversos gastrointestinales, pero como ya se ha comentado, no hay evidencias de su eficacia preventiva.<sup>17</sup>

---

## Segunda Parte y Bibliografía

*Cañas M, Buschiazzo H O La aspirina en la prevención primaria, parte final.. Femeba Hoy. Mayo de 2001. Año VI n° 68:8-9*