

Informe Area Farmacológica

FEMEBA

Dr. Martín Cañás
Prof.Dr. Héctor Buschiazzo

La aspirina como agente preventivo **Parte 2**

*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.*¹

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.^{1,2,3,4,5,6,7}

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

Parte 2

Riesgo de sangrado con dosis bajas de aspirina

Un reciente metaanálisis¹⁸ tuvo como objetivo valorar la incidencia de la hemorragia gastrointestinal en el tratamiento de larga duración con aspirina y determinar el efecto de la reducción de la dosis y el tipo de formulación sobre la incidencia de dicha hemorragia.

El estudio incluyó 24 ensayos controlados (casi 66.000 participantes), en los que se comparó el uso de aspirina frente a placebo o no tratamiento, durante al menos 1 año, y se midió la incidencia de hemorragia gastrointestinal. Los resultados obtenidos fueron que el 2,47% de los pacientes que tomaban aspirina y en el 1,42% de los que tomaban placebo se produjo hemorragia gastrointestinal (odds ratio de 1,68; intervalo de confianza del 95% (IC) de 1,51- 1,88). El

número necesario para hacer daño (NND) fue de 106 basados en un promedio de 28 meses de tratamiento. A dosis menores de 163 mg/día, la hemorragia gastrointestinal ocurrió en el 2,30% de los que tomaban aspirina comparado con el 1,45% de los que tomaban placebo (OR =1,59; IC 1,40-1,81). El análisis de meta-regresión no mostró relación entre la hemorragia gastrointestinal y la dosis. Para las formulaciones de aspirina de liberación retardada el odds ratio fue de 1,93(1,15-3,23). El estudio concluye que el tratamiento a largo plazo con aspirina está asociado con un aumento significativo en la incidencia de hemorragia gastrointestinal. No existe evidencia que una reducción en la dosis o el empleo de formulaciones de liberación

prolongada disminuya la incidencia de

hemorragia gastrointestinal.¹⁸

¿Cual Forma farmacéutica?

En principio, parece razonable pensar que los preparados de cubierta entérica o de liberación sostenida podrían presentar menos posibilidad de producir efectos adversos gastrointestinales que las formulaciones normales de AAS¹. Sin embargo, según estudios recientes, parece que la utilización de dichos preparados puede reducir la posibilidad de las lesiones gástricas derivadas de la acción local del AAS por contacto directo con las mucosas, pero no evita las lesiones a largo plazo derivadas de su efecto inhibidor de la síntesis de prostaglandinas en los vasos sanguíneos, tras su absorción sistémica (éste es independiente de la vía de administración y de la forma farmacéutica utilizada)^{17,19}.

En febrero de este año se publicó un estudio de casos y controles²⁰ utilizando la información de la UK General Practice Research Database de Inglaterra, para evaluar si las preparaciones con cubierta entérica de aspirina disminuían el riesgo de sangrado gastrointestinal. Se incluyeron un

total de 2.105 casos y 11.500 controles, de los cuales 207(13,6%) casos y 837(7,3%) controles estuvieron expuestos a la aspirina. El 66% eran hombres mayores de 60 años. La indicación más frecuente para el uso de aspirina fue la de prevención secundaria de cardiopatía o de ACV (aproximadamente el 80% de los casos) tanto en casos como en controles. La dosis más utilizada fue de 75 mg (48%), 150 mg (27%) o 300/325 mg (19%). Sólo en el 6%, la dosis prescrita fue mayor que las referidas. Para los consumidores habituales de bajas dosis de aspirina, el riesgo relativo de sangrado digestivo alto fue de 2.0 (1.7 a 2.3 con IC 95%). Los riesgos fueron los mismos para sangrado fatal o no fatal, cualquier sexo y edad. Tampoco hubo diferencias asociadas a la localización del sitio de sangrado.²⁰ La aspirina con recubrimiento entérico tuvo un riesgo similar de hemorragia digestiva alta o de perforación que la aspirina corriente (ver Tabla 3).

Tabla 3: Hemorragias digestivas altas con bajas dosis de aspirina(75-325 mg) en relación a su Forma farmacéutica (modificado de 12)

Hemorragia Digestiva Alta	Forma farmacéutica	Riesgo relativo ajustado (95% IC)
Todas localizaciones	Simple	1.9 (1.6 a 2.3)
	Con cubierta entérica	2.3 (1.6 a 3.2)
Gástrica	Simple	2.0 (1.5 a 2.5)
	Con cubierta entérica	2.2 (1.4 a 3.6)
Duodenal	Simple	1.6 (1.3 a 2.1)
	Con cubierta entérica	2.2 (1.4 a 3.4)

Uso Asociado con Protectores

Aunque algunos autores afirman que la asociación de antiulcerosos anti-H2 al AAS podría reducir el riesgo de alteraciones gastrointestinales cuando se utiliza a bajas dosis en tratamientos prolongados² no existen estudios a largo plazo sobre la eficacia de antiulcerosos anti-H2, de

inhibidores de la bomba de protones o de sucralfato; además, parece que éstos pueden prevenir las alteraciones a nivel duodenal pero no las gástricas (que son las más frecuentemente asociadas al AAS).^{17,19} Estudios recientes han mostrado en cambio, la eficacia del misoprostol a bajas dosis (100

mg/día) en estos casos, al reducir el riesgo y la gravedad de los efectos adversos gastrointestinales asociados al AAS^{2,17,19}, es

un tratamiento costoso y no se dispone de un preparado como único principio activo en la Argentina.

Riesgo de hemorragia intracraneal

Otro de los riesgos teóricos asociados al uso de AAS, es la posibilidad de aparición de hemorragia intracraneal (efecto no dosis-dependiente), de la que no se ha determinado definitivamente su incidencia cuando se utiliza AAS en pacientes de "alto riesgo" vascular.^{2,3,4,5}

En relación al riesgo de AVC hemorrágico asociado al tratamiento habitual con AAS, se realizó un meta-análisis²¹ de 16 ensayos clínicos con asignación al azar de los sujetos que incluyeron 55.462 participantes y un total

de 108 casos de AVC hemorrágico. La dosis media de AAS fue de 273 mg/día y la duración media del tratamiento fue de 37 meses. Se obtuvieron como resultados que el número necesario de pacientes a tratar (**NNT**) para prevenir un episodio fue de 73 para el IAM, 278 para el IAM fatal y 256 para el AVC isquémico. El número necesario para dañar (**NND**) es decir el número de pacientes que deben tratarse para causar 1 episodio de AVC hemorrágico fue de 833.²¹

Contraindicaciones

El AAS está contraindicado en pacientes con úlcera péptica activa (aunque en algunos casos, la relación beneficio/riesgo probablemente sea positiva), así como en pacientes con alteraciones hemorrágicas o con hipersensibilidad al AAS. Al igual que otros AINEs, no debería utilizarse en pacientes con asma (podría empeorarla)³

En cualquier caso, debería valorarse la relación beneficio/riesgo en cada paciente concreto, especialmente cuando se utilice en los que presentan un mayor riesgo vascular³

Que Alternativas existen

Entre las posibles alternativas frente a la aspirina (en casos de intolerancia, contraindicación, o ineficacia) para la prevención secundaria de complicaciones de enfermedades ateroscleróticas se encuentran el dipiridamol, el clopidogrel y la ticlopidina. El clopidogrel y la ticlopidina son tienopiridinas que inhiben la función de las plaquetas. Deben ser metabolizados por el sistema del citocromo P450 en el hígado para volverse activos. A diferencia de la aspirina que actúa principalmente inhibiendo la enzima ciclooxigenasa en las plaquetas, estos fármacos inhiben la agregación plaquetaria modificando irreversiblemente el receptor plaquetario de difosfato de adenosina (ADP), con lo cual bloquean los efectos proagregatorios del ADP.^{22,23}

El uso de dipiridamol de liberación modificada se limita a los pacientes que han tenido un accidente cerebrovascular isquémico o un ataque isquémico pasajero y que no toleran la aspirina.²² En un análisis de subgrupos de 6452 pacientes con arteriopatía periférica del ensayo CAPRIE donde se comparó AAS con clopidogrel este último redujo la incidencia de IAM, ACV isquémico y mortalidad cardiovascular.^{23, 24} Para justificar la prescripción de clopidogrel como sustituto de la aspirina habría que comprobar en más ensayos que ofrece una ventaja adicional considerable. Debido a los efectos indeseados de la ticlopidina como diarrea(12%), y principalmente neutropenia severa(0,8%) entre otros, no se puede usar para la prevención secundaria, ni siquiera en pacientes que no toleran la aspirina.²²

Conclusiones

Para disminuir el riesgo cardiovascular se debe como primera medida intervenir tratando enfermedades como hipertensión, diabetes e hipercolesterolemia y evitando aquellos estilos de vida como tabaquismo, obesidad y sedentarismo que lo incrementan. El AAS a bajas dosis (75-325 mg/día) ha demostrado su eficacia y seguridad en la prevención secundaria de eventos vasculares oclusivos en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio, angina de pecho o accidente cerebrovascular.

En la actualidad, para la mayoría de los autores, el AAS es el antiagregante plaquetario de elección en todas estas situaciones; ya que, además de haber sido el más estudiado, su utilización supone no sólo un beneficio terapéutico claro, sino una ventaja económica considerable sobre otros tratamientos.

El uso de antiagregantes plaquetarios como el AAS, solo está indicado en caso de arteriopatía sintomática de miembros inferiores. En los demás pacientes de riesgo cardiovascular elevado el AAS 75 a 160 mg/día reduce la incidencia de infarto pero no se recomienda su uso sistemático. En general se debe considerar el riesgo coronario individual de los pacientes y realizar un abordaje multifactorial²⁵

En general se recomienda decidir el inicio del tratamiento farmacológico en pacientes de riesgo elevado y sin enfermedad cardiovascular según la predicción del riesgo coronario individual. Esto se puede calcular mediante tablas como la Framingham o la Sheffield que combinan el impacto de diversos factores de riesgo.²⁵

Bibliografía

- Lloyd J. Aspirin: how low is low dose?. Aust Prescr 1996; 19(3): 79-83.
- CADIME. ¿AINES como Antiagregantes plaquetarios?: ácido acetilsalicílico. BTA 1997, 13(6): 1-5
- Schrör K. Antiplatelet drugs. A comparative review. Drugs. 1995; 50(1): 7-28.
- Anón. Aspirin to prevent heart attack or stroke. Drug Ther Bull 1994; 32(1): 1-3.
- White CM. The use of aspirin for the prevention and treatment of coronary artery disease. US Pharm 1997; 22(9): 116-34.
- Anón. Aspirin for prevention of myocardial infarction. Med Lett Drugs Ther 1995; 37(942): 14-6.
- Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy - 1: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. BMJ 1994;308:81-106
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the hypertension optimal treatment (HOT) randomised trial. Lancet 1998; 351: 1755-1762
- Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. N Engl J Med 1989; 321: 129-35
- Peto R, Gray R, Collins R, et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. BMJ 1988; 296: 313-16.
- PS Sanmuganathan et al. Aspirin for primary prevention of coronary heart disease: safety and absolute benefit related a coronary risk derived from meta-analysis of randomised trials. Heart 2001; 85: 265-271
- Anón. Dosis bajas de aspirina, riesgos y beneficios. Bandolera 2001; 86-2
- Moulds R FW. Sheffield tables for primary prevention of coronary heart disease - an alternative approach Aust Prescr 1998;21;98-9
- Ramsay LE, Haq IU, Jackson PR, Yeo WW. The Sheffield table for primary prevention of coronary heart disease: corrected. Lancet 1996; 348:1251-1252.
- Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH, Fletcher G, Greenland P, Hiratzka LF, et al. Primary Prevention of Coronary Heart Disease: Guidance from Framingham. Circulation 1998;97:1876-1887
- Messerli FH, Mittler BS. Framingham at 50. Lancet 1998;352:1006.
- Guslandi M. Gastric Toxicity of antiplatelet therapy with low-dose aspirin. Drugs 1997; 53(1):1-5.
- Derry S, Loke Y K. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis BMJ 2000;321:1183-1187
- Kelly JP et al. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. Lancet 1996; 348(9039): 1413-16
- FJ de Abajo, LA García Rodríguez. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with low-dose aspirin as plain and enteric-coated formulations. BMC Clinical Pharmacology 2001 1:1 (www.biomedcentral.com/1472-6904/1/1)
- He J, Whelton PK, Vu B, Klag MJ. Aspirin and Risk of Hemorrhagic Stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 1998; 280: 1930-1935
- Anón. El clopidogrel y la ticlopidina: ¿son mejores que la aspirina? DTB 1999. Vol. 37 No. 8

- 23 Hankey GJ, Sudlow CLM, Dunbabin DW. Thienopyridine derivatives (ticlopidine, clopidogrel) versus aspirin for preventing stroke and other serious vascular events in high vascular risk patients (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2001. Oxford: Update Software
- 24 CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet 1996; 348:1329-39
- 25 Anón. Prevenció primària de la cardiopatia isquèmica. Bull Inf Ter SCS. 2000;12: 1-3

Cañas M, Buschiazzo H O. La aspirina en la prevenció primaria, primera parte. Femeba Hoy. Abril de 2001. Año VI n° 67:8-9

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