

Dosis Bajas de Aspirina Riesgos y Beneficios

Revista "Bandolera"

Por el momento, mucha gente es consciente de que la aspirina y los AINES se asocian con un aumento del riesgo de hemorragia digestiva alta. Del riesgo con los AINES ya nos hemos ocupado otras veces (**Bandolier 52, 79**). Sin embargo aún queda una cuestión pendiente y que se refiere al riesgo asociado con bajas dosis de aspirina (entre 75 y 300 mg/día) utilizadas en prevención primaria o secundaria de cardiopatía o accidente cerebrovascular. Un nuevo estudio epidemiológico [1] y un meta-análisis [2] pueden ayudarnos.

Riesgo de sangrado con dosis bajas de aspirina

Un estudio de casos y controles fue realizado utilizando la información de la UK General Practice Research Database que contiene datos demográficos, de los historiales médicos, diagnósticos y tratamientos de pacientes. Esta base de datos se ha convertido en una importante herramienta para la investigación y es utilizada frecuentemente por investigadores de todo el mundo. Los autores del estudio lo realizaron desde Madrid.

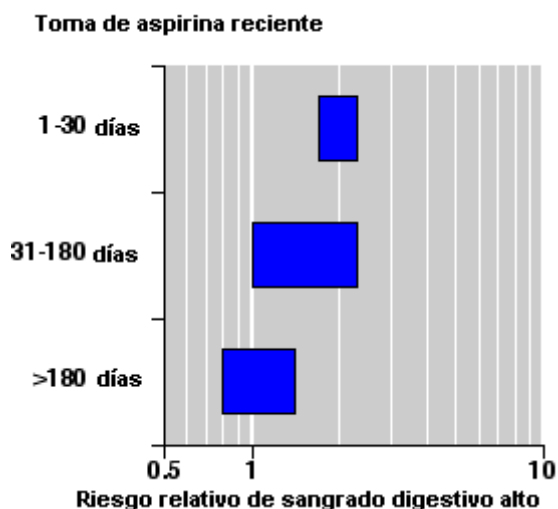
La población de estudio eran pacientes entre los 40 y los 79 años de edad con el mismo médico de cabecera durante al menos dos años. Los casos se identificaron como aquellos con hemorragia digestiva alta o perforación digestiva, excluyendo pacientes con cáncer, varices esofágicas, hepatopatía, alcoholismo o aquellos con otros motivos que condicionaran una mayor propensión a sangrado digestivo. Para su inclusión, el caso debía presentar un punto de sangrado localizado en estómago o duodeno o un diagnóstico inequívoco de úlcera péptica y ser enviado al especialista o ingresado en el hospital. Las historias clínicas debían confirmar la veracidad de los diagnósticos registrados informáticamente. Los controles fueron seleccionados aleatoriamente y ajustados por edad y sexo y con los mismos criterios de exclusión. Se definió como pacientes cuya medicación era habitual aquellos que llevaban desde hace 30 días tomándola, los de uso reciente eran los que la habían tomado hace más de 31 pero menos de 180 días y los antiguos tomadores eran los que usaron la medicación más de 180 días antes del episodio. También se registraron y analizaron las exposiciones a otros fármacos. Se realizó un análisis multivariante mediante regresión logística para determinar los riesgos relativos

Resultados

Se obtuvieron un total de 2.105 casos y 11.500 controles. Fueron correctamente ajustados para edad y sexo. Dos tercios eran hombres mayores de 60 años. La indicación más frecuente para el uso de aspirina fue la de prevención secundaria de cardiopatía o de ACVA (aproximadamente el 80% de los casos) tanto en casos como en controles. La dosis más habitual 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%). El riesgo disminuía cuando la aspirina no se había utilizado desde hace más de 180 días (Figura 1). Los riesgos eran los mismos para sangrado fatal o no fatal, para hombres que para mujeres y para los

diferentes tramos de edad 40-59 años, 60-69 años y 70-79 años. Tampoco hubo diferencias asociadas a la localización del sitio de sangrado.

Figura 1: Hemorragias digestivas altas con bajas dosis de aspirina en relación a su uso reciente



Galénica del producto

La aspirina con recubrimiento entérico tuvo un riesgo similar de hemorragia digestiva alta o de perforación que la aspirina corriente (Tabla 1).

Tabla 1: Hemorragias digestivas altas con bajas dosis de aspirina en relación a su galénica

	Riesgo relativo ajustado (95% IC)	
Todas localizaciones	Simple	1.9 (1.6 a 2.3)
	Con recubrimiento	2.3 (1.6 a 3.2)
Gástrica	Simple	2.0 (1.5 a 2.5)
	Con recubrimiento	2.2 (1.4 a 3.6)
Duodenal	Simple	1.6 (1.3 a 2.1)
	Con recubrimiento	2.2 (1.4 a 3.4)

Dosis

Había una ligera tendencia de mayor riesgo de sangrado a dosis superiores a los 300 mg/día pero los casos eran pocos para poder sacar más conclusiones. No había diferencias entre dosis inferiores a 300 mg

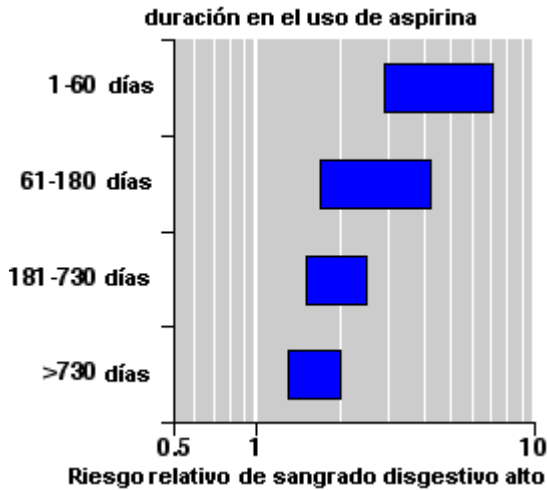
Interacciones medicamentosas

El uso de aspirina junto a altas dosis de AINES incrementaban sustancialmente el riesgo de hemorragia digestiva alta hasta un riesgo relativo de 13 (9 a 21), más allá de la suma independiente de sus efectos. A dosis bajas o medias de AINES los efectos si eran aditivos. No hubo interacción aparente entre aspirina y paracetamol o entre aspirina y esteroides.

Duración de los efectos

Había indicios de que el riesgo de hemorragia con bajas dosis de aspirina era mayor en los dos primeros meses de tratamiento que con el uso durante un tiempo más prolongado. (Figura 2).

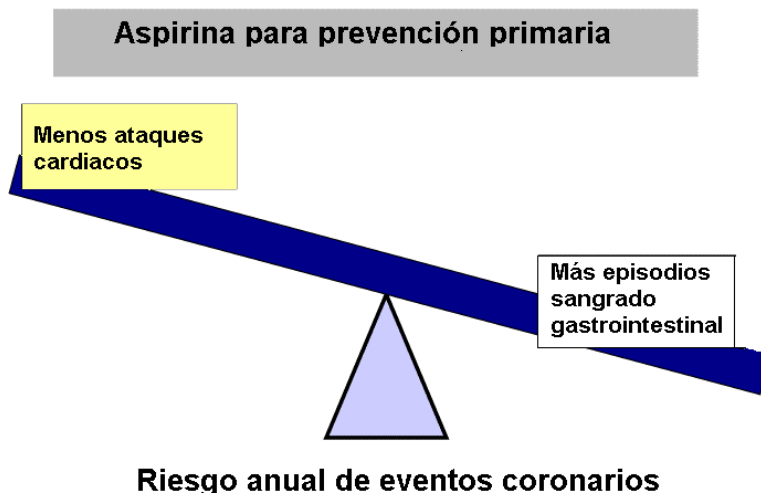
Figura 2: Hemorragias digestivas altas con bajas dosis de aspirina en relación a la duración del tratamiento



Aspirina como prevención primaria

Una pregunta habitual que se hace a **Bandolier** es la referente a la indicación de usar dosis bajas de aspirina en la prevención primaria de patología cardiovascular. ¿Qué pacientes se benefician de ello realmente?. Un reciente meta-análisis realizado en Sheffield, nos ofrece cierta luz sobre el tema.

El problema se puede resumir brevemente de la siguiente forma. La aspirina reduce el número de eventos de cardiopatía isquémica pero a su vez incrementa el número de hemorragias, tanto las gastrointestinales como quizás los ACVA hemorrágicos. ¿Hay algún punto en el que los beneficios superen a los riesgos o viceversa?.



Meta-análisis

El meta-análisis se realizó sobre estudios aleatorizados de aspirina para prevención primaria. Además debían informar sobre cualquier problema cardiovascular, infarto de miocardio, ACVA, complicaciones hemorrágicas y sobre cualquier causa de muerte. Hubo cuatro estudios con 48.500 personas, 25.000 de las cuales siguieron tratamiento con aspirina (entre 75 y 500 mg diarios). Sólo uno de los estudios incluyó mujeres y la duración de los mismos estuvo entre los 3.8 y los 6.8 años.

Resultados

La tabla 2 muestra los datos más importantes de los cuatro ensayos para diferentes resultados medidos, como el riesgo absoluto anual de eventos en el grupo control, el daño o beneficio causado y el riesgo relativo. Claramente, dosis bajas de aspirina reducen los eventos cardiovasculares y los ataques al corazón pero incrementan el riesgo de hemorragia (cerebral), de los sangrados no cerebrales y de sangrados mayores (Todos los no cerebrales no clasificados como menores). Fue interesante el análisis del riesgo relativo sobre el incremento de sangrados causados por bajas dosis de aspirina (RR de 1.7) ya que era similar al del encontrado en el estudio de casos y controles (RR 2.0).

Tabla 2: Beneficio y daño provocado por bajas dosis de aspirina. Meta-análisis.

Eventos	Riesgo absoluto en el grupo control (Porcentaje/año)	Beneficio absoluto de la aspirina (Porcentaje/año)	Odds ratio (IC 95%)
Eventos cardiovasculares	0.92	0.13	0.85 (0.78 a 0.94)
Infarto agudo de miocardio	0.52	0.15	0.70 (0.62 a 0.79)
ACVA	0.29	-0.02	1.06 (0.91 a 1.24)
Todas las causas de muerte	0.73	0.05	0.94 (0.85 a 1.04)
	Riesgo absoluto en el grupo control (Porcentaje/año)	Beneficio absoluto de la aspirina (Porcentaje/año)	Odds ratio (95% CI)
Mejor estimación global de episodios hemorrágicos	0.13	0.09	1.69 (1.38 a 2.07)
Hemorragias mayores no cerebrales	0.05	0.04	1.73 (1.14 a 2.63)
Hemorragias no menores	0.22	0.18	1.77 (1.40 a 2.25)

Fue entonces cuando los autores empezaron a calcular el beneficio neto mediante el cálculo del número de ataques cardíacos 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. La hipótesis era, que bajas dosis de aspirina reducían el riesgo de infarto de miocardio cerca de un 30% pero con un riesgo de sangrado no despreciable. Así mismo proporcionan el número de pacientes que necesitan ser tratados con bajas dosis de aspirina para prevenir un evento.

Estos resultados se exponen en la Tabla 3. En pacientes de bajo riesgo, 0.5% anual, 133 personas tienen que ser tratadas con bajas dosis de aspirina durante cinco años para prevenir un infarto de miocardio. Pero si tenemos en cuenta el incremento de riesgo de hemorragia cerebral, de sangrados mayores y no menores, el NNT crece hasta casi convertirse en un NNH con lo que a la larga una persona resulta perjudicada por cada 500 tratamientos. Los resultados parecen mejores cuando aumenta el riesgo cardiovascular

Tabla 3: Riesgo y beneficio de las bajas dosis de aspirina: Beneficios globales y NNTs

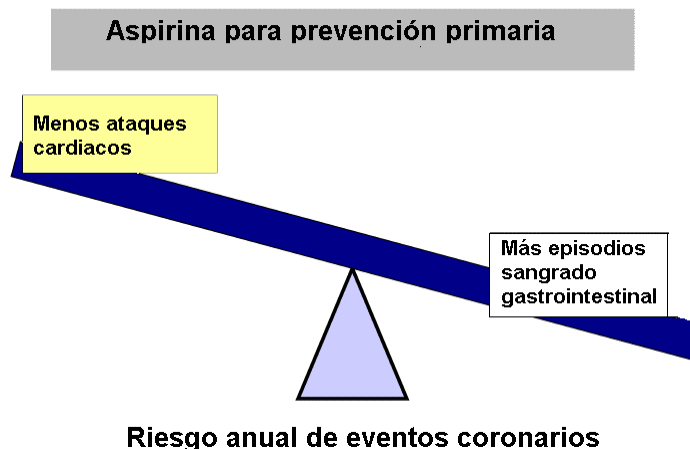
	Riesgo de eventos coronarios					
	0.5%/ año		1.0%/ año		1.5% / año	
Infartos de miocardio prevenidos	Reducción absoluta (% / NNT año)		Reducción absoluta (% / NNT año)		Reducción absoluta (% / NNT año)	
Total	0.75	133	1.5	67	2.25	44
Neto sobre 0.19 hemorragias cerebrales	0.56	179	1.31	76	2.06	49
Neto 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 efecto secundario en un paciente.

Comentario

Si juntamos toda esta información nos ayudará a pensar sobre la problemática que rodea al uso de la aspirina en prevención primaria. Podemos saber que la aspirina es útil para prevenir episodios de cardiopatía isquémica pero el riesgo secundario de sangrado no es despreciable, incluso utilizándola a bajas dosis. El punto de corte en el que los beneficios parecen superar a los riesgos estaría en aquellos pacientes con riesgo de

eventos cardiovasculares del 1% o mayor (los autores lo colocan en el 0.8% o mayor). Este riesgo se puede calcular con las tablas de Sheffield para Prevención Primaria



Sus conclusiones fueron que la aspirina para prevención primaria es segura y merece la pena utilizarla para riesgos coronarios mayores o iguales al 1.5% anual, segura pero con una utilidad limitada para riesgos en torno al 1% anual, y perjudicial para riesgos coronarios del 0.5% anual. Aquellos que tengan las Tablas de Sheffield en sus manos se darán cuenta que la prevención primaria no está indicada, salvo en aquel paciente "tan enfermo" que "este" en dichas tablas. Debemos recordar que la aspirina, al igual que otros medicamentos es un "veneno" [3].

Bibliografía:

1. 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)
2. 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).