¿CUÁL ES LA DOSIS ADECUADA DE ÁCIDO ACETIL SALICILICO EN LA PREVENCIÓN DEL INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO Y DEL ACCIDENTE CEREBROVASCULAR BASADOS EN LA EVIDENCIA?

Dr. Javier Encinas Landívar - Médico Internista Médico Cardiólogo - Ecocardiografista

En el año 1950, Lawrence Craven, un médico general, fue el primero en reportar el beneficio de la ácido acetil salicilico (ASA), en la prevención del infarto del miocardio (IM) y en el 1956, en la prevención de los accidentes cerebrovasculares (ACV).¹ Actualmente, luego de muchos trabajos, cincuenta años después, está establecido, que Craven tenía razón, el ASA previene los IM y los ACV. Sin embargo la correcta dosis de ASA no está precisada. En la mayoría de los trabajos las dosis oscilaron entre 50 y 1200 mg/día,

Craven, recomendaba una dosis diaria de 325 mg, sin embargo también mencionó, que 325 mg cinco veces a la semana eran adecuados. La dosis apropiada de ASA, debe ser suficiente para prevenir el IM y el ACV, debido a que estas dos enfermedades tienen los mismos factores de riesgo, los cuales frecuentemente coexisten. Idealmente la dosis apropiada debería ser efectiva en la prevención primaria y secundaria, tanto en hombres como en mujeres. Debido a que el ASA tiene efectos secundarios importantes, principalmente hemorragia gastrointestinal, muchos trabajos buscaron identificar la dosis efectiva mínima.

Un metaanálisis (Antithrombotic Trialists Collaboration)² incorporó 287 estudios, incluyendo 135000 pacientes comparando varias dosis del antiplaquetario en relación a controles. Se concluyó que las dosis efectivas, estaban entre 75 y 325 mg/día de ASA y que no existe beneficio adicional con dosis superiores a 325 mg/día, las dosis menores no tienen efecto demostrado.

Debido a que el costo de el ASA es nominal, si no fuera por los efectos colaterales, la dosis apropiada para asegurar eficacia sería de 325 mg/día⁵.

En razón de minimizar las complicaciones gastrointestinales, la dosis apropiada de ASA será la menor que esté demostrada como efectiva en prevenir el IM y AVC.

Es importante analizar la indicación según el contexto del paciente.

Existen cinco estudios que comparan ASA con placebo o control en la prevención primaria del IM y el ACV.

Estudio	Dosis/ mg/día	IM %	P	AVC %	P	Seguimiento	Pacientes	Sexo	Edad años
WHS	100 día x medio	+ 2	ns	- 17	0,4	10 años	5139	-	≥ 45
HOT ^d	75 - 75	- 42 - 19	.001	- 1	ns	3,8 años	18790	/ -	≥ 50
PPP	100	- 31	ns	- 33	ns	3,6 años	4495	-	≥ 50
PHS	325 día x medio	- 44	< .001	+ 22	ns	60,2 meses	22071	-	≥ 40
UK	500	- 3	ns	+ 17	ns	3,8 años	39876	-	60

En estos trabajos los pacientes tenían un seguimiento entre 3,6 y 10 años, tenían más de 40 años, las dosis variaron entre 100 y 500 mg/día, en dos de los trabajos se incluyeron sólo hombres, en uno sólo mujeres y en los otros dos, ambos sexos.

Prevención primaria del IM:

En el UK no existió diferencia significativa en la incidencia de IM y AVC. Debe recalarse que al año y medio de seguimiento 70% de las personas incluidas en el trabajo abandonaron la medicación debido a molestias gastrointestinales.

El WHS, el cual se limitó a mujeres mayores a 65 años, existió un incremento del 2% en la incidencia de IM, este hallazgo no fue consistente en el resto de los trabajos que incluyeron mujeres.

En el HOT en el grupo de mujeres, se mostró una disminución no significativa del IM, del 19%. En el PPT se observó una disminución no significativa del IM, de 31 % en ambos sexos. En el PHS se observó una disminución significativa del IM de 44%, en varones.

Por tanto la dosis mínima efectiva en la prevención primaria del infarto en hombres de 50 o más años de edad, es de 160 mg/día.

Prevención primaria del AVC:

En él, WHS se observó una reducción significativa del 17%, sin embargo en mujeres con 65 o más años, la reducción del AVC del 22% no fue estadísticamente significativa, este hallazgo no fue demostrado en otros trabajos de prevención primaria.

En el HOT se demostró una disminución no significativa del AVC de 1%.

En el PPP, se encontró una disminución no significativa de 33%.

Estos estudios muestran que la dosis adecuada de ASA en la prevención primaria del AVC en mujeres de 50 o más años es mayor a 100 mg/día. En hombres dosis de 75, 100, 160 ó 500 mg/día, incrementaron o no demostraron una disminución significativa del AVC. La dosis apropiada para la prevención primaria del AVC en varones no está establecida.

Se publicaron tres trabajos comparando ASA en dosis de 50, 75 y 325 mg al día vs placebo, en la prevención del ACV en pacientes con fibrilación auricular. Los AVC se disminuyeron en las tres publicaciones, pero sólo en una fue estadísticamente significativa (SPAF 1), con la dosis de 325 mg/día, resultó en una disminución significativa del 42% en relación al placebo.

Por lo tanto la dosis mínima efectiva de ASA para la prevención del ACV en pacientes con fibrilación auricular sin indicación de anticoagulación oral, es de 325 mg/día.

Prevención secundaria del IM:

Estudios	Pacientes	Cuadro	Dosis/mg/día	% Reducción	Seguimiento
SAPAF	2035	AE	75 con sotalol	34	50 meses
VA	1266	AI	325	51	
RISC	796	AI	75	31	30 días
ISIS 2	17187	IAM	165	45	

Por lo tanto la dosis mínima efectiva para prevenir el IM o la muerte súbita en pacientes con

mg / día. En Europa y otros países 75, 150 y 300 mg/día.

Los trabajos randomizados muestran que las dosis de 75 a 80 mg/día, son inadecuadas en la prevención primaria del AVC y IM en hombres y mujeres, tampoco demostraron ser adecuadas en pacientes con AVC y IAM agudo. Recientes investigaciones muestran que dosis de ASA < 100 mg/día están asociadas a altas incidencias de resistencia en pacientes con enfermedad coronaria⁶.

Los estudios indican que dosis diarias de 160 o 325 mg/ día por medio como adecuadas para la prevención del AVC y el IM en hombres y mujeres, con tres excepciones. La dosis adecuada en la prevención primaria del IM en mujeres y prevención primaria del AVC en hombres y mujeres es desconocida, pero en ambos casos, está dosis debería ser mayor a 100 mg/día. La dosis de 325 mg/día es requerida para la prevención del AVC en pacientes con fibrilación auricular que no son candidatos para anticoagulación oral.

El riesgo primario de tomar ASA en dosis de 160 mg/día es muy similar a tomar 80 mg/día, con el incremento no considerable de presentar hemorragias mayores en 1 a 2% por 1000 pacientes años de tratamiento.

No existe evidencia que el riesgo de hemorragia mayor o hemorragia fatal con una dosis de 160 mg/día sea mayor que con dosis de 80 mg o menos. La principal desventaja de dosis de 160 mg/día comparada con 80 o menos mg/día es un incremento de hemorragias menores. Los dosis óptimas es decir que alcanzan máxima efectividad y minimizan la toxicidad, según los

trabajos randomizados de ASA para prevenir IM y AVC son de 160 mg/día.

Lecturas sugeridas

1 Dalen JE. An apple a day or an aspirin a Day? Arch Intern Med 1991;151:1066-1069

2 Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative meta análisis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients BMJ 2002; 324:71-86

3 Ridker PM, Cook NR, Lee IM, et al. A randomized trial of low dose aspirin. In the primary prevention of cardiovascular disease in women. N.Eng J Med. 2005; 352:1293-1304

4 Hansson L, Zanchetti A, Carrutthers SG 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

5 Patrano C, Collier B, Fitzgerald GA et al Platelet active drugs: The relationships among dose, effectiveness and side effects. Chest 2004; 126: 234s – 264 s.

6 Lee P, Chen W, Ng W et al. Low dose aspirin increase aspirin resistance in patients with coronary artery disease. Am J. Med 2005; 118:723 – 727.

7 Serebruany VL, Malinin AI, Eisert Rm, et al. Risk of bleeding complication with antiplatelet agents: meta analysis of 338191 patients enrolled in 50 randomized controlled trials. Am J Hematol 2004; 75: 40 - 47