

Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas.

“La aspirina, un remedio para muchos males.”

Dr. Héctor Conde Cerdeira*, **Dr. C. Ángel Gaspar Obregón Santos****, **Dr. Ronald Aroche Aportela*****.

* Especialista de segundo grado en cardiología. Profesor Instructor.

** Especialista de segundo grado en cardiología, Profesor Titular.

*** Especialista de primer grado en cardiología y Medicina General Integral. Profesor Instructor.

Resumen:

Todos conocemos los efectos que posee la aspirina como analgésico, antipirético y anti-inflamatorio. Hace varios años se sospechaba que también tenía efectos benéficos en los individuos con cardiopatía isquémica, lo cual se confirmó con los resultados del estudio ISIS-2 recomendando su uso en la fase aguda y hasta 30 días posteriores. Después de realizar una amplia revisión encontramos que a dosis bajas y por períodos prolongados es efectiva en la prevención secundaria reduciéndose los riesgos de infarto cardíaco no fatal, accidente cerebrovascular no fatal y muerte vascular, en hombres y mujeres de mediana y avanzada edad, hipertensos o no, diabéticos o no. La profilaxis primaria debe estar dirigida a las personas mayores de 50 años con factores de riesgos cardiovasculares; no se ha demostrado beneficio en individuos aparentemente saludables. En esta revisión se mencionan los principales efectos adversos de la aspirina y sobre otras enfermedades. Palabras clave: aspirina, cardiopatía isquémica, infarto cardíaco

Abstract:

The antiinflammatory, antipyretic and relieve effects of aspirin are well known since many years ago, beneficial action in the coronary artery disease was suspected by some physician and was confirmed by the results of the ISIS-2 study in which use of aspirin was recommended in acute phase and 30 days after that. The use of aspirin as prophylactic appears to provide clear benefit for non fatal myocardial infarction, evolving myocardial infarction in the acute phase, unstable angina and stroke especially noncardioembolic. Healthy asymptomatic people with no known risk factors or well controlled risk factors are not recommended to be on aspirin prophylaxis. Healthy men over age 50 with uncontrolled risk factors for the development of coronary events may benefit but caution must be exercised if poorly controlled hypertension is present. Principal adverse effects and other uses of aspirin were mentioned in this review. Key words: aspirin, coronary artery disease, myocardial infarction

Introducción:

Desde fechas tan tempranas como 200 años antes de Cristo, Hipócrates utilizaba el salicilato para aliviar dolores a sus enfermos, también fue ampliamente utilizada por Dioscórides y Galeno en los años posteriores.

En 1832, un químico alemán creó el ácido salicílico, pero no es hasta 1897 que otro químico alemán llamado Félix Hoffmann sintetiza la forma estable del ácido acetil salicílico (ASA) utilizada para aliviar el dolor reumático de su padre, cuyo compuesto posteriormente se nombró aspirina (aspirin, en inglés): “a”, acetil, “pir”, (spirea, planta de la que se extrae el

salicilato), e "in", sufijo frecuentemente utilizado en los nombres de los medicamentos; es así que nace este centenario y maravilloso producto, del cual el hombre cada día encuentra nuevas propiedades.

En 1948, el Dr. Lawrence Craven notó que en los 400 hombres tratados con esta medicina el riesgo de sufrir un ataque cardíaco se reducía dramáticamente, motivo por el cual recomendaba a sus pacientes y amistades la ingestión de una tableta diaria.

Mecanismo de acción:

La aspirina es un inhibidor de la enzima cicloxigenasa plaquetaria disminuyendo así la formación de prostaglandinas precursor del tromboxano A_2 . Al romperse la membrana fosfolipídica trae consigo la formación de lisofosfolípidos los cuales son precursores del factor activador plaquetario. Se considera que el efecto antiagregante obedece a la inhibición en la producción y/o acción de este factor.⁽¹⁾

Se ha demostrado que a nivel de las células endoteliales la aspirina previene la síntesis de prostaciclina, lo cual inhibe la agregación plaquetaria.⁽²⁾ Al ingerir aspirina su efecto antiagregante comienza en una hora, si se trata de aspirina con cubierta entérica de 3-4 horas, y persiste por 7-10 días.

Por su mecanismo de acción este medicamento se utiliza en innumerables enfermedades, en esta revisión nos referiremos específicamente a los efectos y su consiguiente uso en la prevención secundaria y primaria de enfermedades cardiovasculares basadas en las evidencias hasta ahora encontradas.

Infarto agudo del miocardio:

Actualmente no existen dudas sobre los beneficios que representa administrar aspirina en el curso de un infarto agudo del miocardio (IAM). El Second International Study of Infarct Survival (ISIS-2), donde se incluyeron pacientes con esta enfermedad tratados además con estreptoquinasa (SK), demostró que 162 mg de aspirina ingeridos en las primeras 24 horas del comienzo de los síntomas resultaron tan efectivas como la SK y que potencializaban su efecto al administrarlas conjuntamente, sugiriendo el uso tan pronto como sea posible, manteniéndola durante los 30 días siguientes.

Estas acciones redujeron significativamente la

mortalidad (23%), el re-infarto no fatal (49%) y el accidente cerebro-vascular (46%) Esto ocurrió sin aumento significativo de las complicaciones hemorrágicas mayores y con un pequeño incremento de las menores⁽³⁾, por lo cual se recomendó desde entonces su empleo en el tratamiento del IAM como una droga de primera línea.

En otra investigación se encontró una reducción del riesgo de muerte vascular en aproximadamente un 15% y los eventos fatales y no fatales en 25% por los 2 años posteriores a un IAM.⁽⁴⁾ La indicación actual es dar una dosis inicial de por lo menos 160 mg que debe continuar diariamente no menos de 30 días. Si solo se dispone de aspirina con capa entérica, la primera dosis debe ser masticada por el paciente o triturada antes de administrarla.

Prevención secundaria:

Esta indicación fue investigada en varios ensayos clínicos,⁽⁵⁾ con resultados controvertidos, pero luego de publicado los resultados del estudio ISIS-2⁽³⁾ esta hipótesis parecía mucho más real. El Antiplatelet Trialists Collaboration de 1994 evaluó los resultados de varios estudios con tratamiento antiagregante plaquetario en un gran número de pacientes (más de 54.000) con alto riesgo de enfermedad cardiovascular clínicamente demostrada.⁽⁶⁾ Se incluyeron pacientes con enfermedad coronaria, accidentes cerebrovasculares isquémicos, ataques transitorios de isquemia, enfermedad vascular periférica, valvulopatías y fibrilación auricular.

Se demostró que el tratamiento con aspirina a largo plazo produce indiscutibles beneficios reduciéndose en aproximadamente 25% los riesgos subsiguientes de IAM no fatal, accidente cerebrovascular no fatal y muerte vascular. Este beneficio se obtuvo en ambos sexos de mediana y avanzada edad, hipertensos o no, diabéticos y no diabéticos.

En prevención secundaria, la dosis más aceptada como efectiva y con bajos efectos adversos, es de 75 a 325 mg/día no aumentando los beneficios con cantidades crecientes y si mayores efectos adversos. Otros esquemas de tratamiento no han demostrado ser más efectivos, excepto cuando se asocian dos antiagregantes plaquetarios con mecanismos de acción diferentes, específicamente aspirina y clopidogrel.

⁽⁷⁾ En situaciones de alergia o intolerancia por la presencia de enfermedad gastrointestinal este medicamento puede sustituirse por otros antiagregantes como la ticlopidina o clopidogrel, que si bien logran efectos similares por mecanismos diferentes, los costos son incomparablemente mayores con reacciones adversas propias, también puede emplearse ante estas situaciones anticoagulantes como la warfarina,⁽⁸⁾ pero a los efectos adversos y el costo se une la necesidad de monitoreo frecuente de las dosis. No obstante, se prefiere el empleo de esta última cuando existe intolerancia a la aspirina y con alto riesgo de embolismo del ventrículo izquierdo, la aurícula izquierda o con historia de embolismos previos.

Por todas las evidencias mencionadas el Consenso del *American College of Cardiology/American Heart Association/American Society of Internal Medicine*⁽⁹⁾ aconseja el uso de aspirina en pacientes con angina crónica estable. En 1985 la Food and Drugs Administration (FDA) aprobó el uso de aspirina como prevención secundaria para los pacientes con infartos cardíacos previos y angina inestable, y en 1996 para los pacientes sospechosos de sufrir un IAM.

Prevención Primaria:

Debido a que la aspirina ha mostrado fuertes evidencias de efectividad como profilaxis secundaria en los pacientes con IAM previo, enfermedad cerebrovascular isquémica y angina estable e inestable, se pensó que esto pudiera comportarse de manera similar en la prevención primaria.

Para ello se llevaron a cabo dos grandes investigaciones, una desarrollada en los Estados Unidos (E.U) que incluyó más de 22 000 médicos varones entre 40 y 84 años divididos en 2 grupos, a uno se le administró ASA (325 mg/día) y al otro placebo, por un período de 5 años. Este reveló un 44% de reducción en la incidencia de IAM por año, efecto que se limitó a los mayores de 50 años con factores de riesgo cardiovasculares no controlados; por otro lado, en el grupo tratado con ASA hubo un incremento no significativo de hemorragia intracraneal pero si fue significativa la ocurrencia de hemorragia gastrointestinal que requirió transfusiones de sangre.⁽¹⁰⁾

Otro estudio realizado en Gran Bretaña con más

de 5 000 médicos masculinos entre 50 y 78 años, 2/3 tratados con ASA (500 mg/día) y el resto sin tratamiento con 6 años de seguimiento, no demostró diferencia entre los grupos respecto a la frecuencia de IAM ni muertes cardiovasculares.⁽¹¹⁾

Al analizar los resultados conjuntos solo se obtuvo una reducción significativa del riesgo de infartos no fatales (32%), los datos referentes a las muertes cardio y cerebrovasculares fueron no concluyentes⁽¹²⁾

Un estudio realizado en mujeres sanas concluyó que solo existía una ligera reducción del riesgo de trombosis cerebral, sin reducción en el riesgo de infarto cardíaco ni de muerte cardiovascular⁽¹³⁾ por lo que a nuestro juicio no justifica su uso masivamente.

Mujer y Aspirina:

Contrariamente a lo que muchos piensan, la cardiopatía isquémica (CI) mata más mujeres (51.9%) que hombres (48.1%) en Norteamérica, superando incluso a las muertes por cáncer de mama. A pesar de la alta frecuencia de muerte, muchas mujeres y médicos no reconocen la enfermedad cardiovascular como un factor de riesgo importante, lo que explica que la tasa de mortalidad es casi igual a la de los hombres, la mitad de ellas (49%) fallecen por ataques cardíacos cada año, tienen menor oportunidad de sobrevivir a un IAM, el 44% muere en el primer año después del evento agudo contra el 27% los hombres, la CI se diagnostica más tardíamente y se trata con menos agresividad, existe un sub-diagnóstico de esta enfermedad y acuden al médico un promedio de 4 horas más tarde que los hombres.⁽¹⁴⁾

Por mucho tiempo se pensó que la aspirina no beneficiaba de igual manera a ambos sexos, hoy gracias a los resultados de numerosos estudios sabemos que cientos de miles de ellas pueden salvarse cada año.¹⁵ Muestra de ello es que las mujeres que ingieran pequeñas cantidades de este medicamento regularmente reducen el riesgo de padecer un ataque al corazón en aproximadamente 30%, las que poseen factores de riesgos cardiovasculares se benefician mucho más, solo el 2.7% de las que toman ASA mueren de ataque cardíaco comparado con el 5.1% que no la ingieren.^(16,17)

Otros efectos beneficiosos de la aspirina:

Además de los efectos ya mencionados, se le continúan descubriendo efectos beneficiosos a la aspirina, que por su gran importancia mencionaremos someramente, con el objetivo de incentivar aún más su estudio e indicación.

Existen investigaciones sugestivas de que este medicamento puede jugar un papel destacado, bien sea en la prevención, tratamiento y control de muchas enfermedades, así encontramos que la aspirina regularmente utilizada disminuye el riesgo de padecer y por ende morir de cáncer colo-rectal.⁽¹⁸⁾

El 10/1/95 en la revista "Cáncer" se publicó que el uso frecuente de aspirina redujo el riesgo de desarrollar cáncer esofágico en un 90%, ofreciendo protección específicamente contra el carcinoma de células escamosas y el adenocarcinoma. El Clasp (Collaborative low dose aspirin study in pregnancy) demostró que la ASA no era lo suficientemente efectiva en la prevención de la pre-eclampsia, pero que quizás si lo era en la reducción del riesgo en la recurrencia tratada tempranamente (comenzando antes de las 32 semanas de gestación). El tromboxano y la prostaglandina están elevados en esta enfermedad, por lo que racionalmente su inhibición reduce su síntesis. Dosis bajas de aspirina (60mg/día), son inocuas para la embarazada y el feto.⁽¹⁹⁾

Desde el comienzo de la epidemia del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), algunos estudios han sugerido que la ASA puede jugar un papel destacado en el tratamiento de esta enfermedad, se ha especulado que al disminuir la reacción inflamatoria puede afectar la patogenia de la enfermedad mejorando algunas funciones inmunes, se alega además que pudiera disminuir la replicación del virus (VIH). Lo cierto es que muchos especialistas la emplean en pacientes muy enfermos como tratamiento de diarreas y la fiebre recurrente no producida por infecciones oportunistas. No obstante, hasta que no se realicen nuevas investigaciones no podemos estar seguros de cuán valioso puede ser este medicamento en el tratamiento del SIDA.⁽²⁰⁾

Efectos Adversos:

Dentro de la gama de efectos indeseables que posee este medicamento y que no podemos soslayar

en ningún momento, mencionaremos los que a nuestro juicio son los de mayor importancia para el manejo cotidiano como son: gastritis, esofagitis, úlceras gástricas, perforación de úlceras pépticas y sangramientos digestivos altos. Un pequeño grupo de personas es alérgico a la aspirina lo cual imposibilita su empleo en ellas. Además puede agravar la urticaria crónica.

Se ha observado que la ingestión crónica de este medicamento es una causa importante de anemia por déficit de hierro.⁽²¹⁾ El tratamiento con ASA produce un incremento significativo del riesgo de hemorragia cerebral,⁽²²⁾ por lo que su indicación debe ser plenamente justificada. Tampoco debe ser administrado a pacientes con trastornos en la coagulación o con riesgo de sangramiento, pacientes con hipertensión arterial descontrolada, insuficiencia renal, hepática y alcohólicos.

Conclusiones:

En el tratamiento del IAM está indicada la aspirina por sus indiscutibles y demostrados beneficios. En la prevención secundaria de la enfermedad coronaria y de otras enfermedades cardio y cerebrovasculares, teniendo presente la favorable relación riesgo-beneficio, su bajo costo, fácil administración y comprobada eficacia, esto es igualmente válido para hombres y mujeres. En la prevención primaria debe emplearse en individuos mayores de 50 años y con factores de riesgo coronarios presentes.

Bibliografía:

1. Ghooi RB. Thatte SM. Joshi PS. The mechanism of action of aspirin-is there anything beyond cyclo-oxygenase? *Medical Hypotheses* 44(2) (1995 Feb):77-80.
2. Fuster V. Chesebro JH. Aspirin for primary prevention of coronary disease. *European Heart Journal* (1995)16 (Supplement E)16-20.
3. Second International Study of Infarct Survival (ISIS-2) Collaborative Group: Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction. *ISIS-2. Lancet ii*: 349-360, 1988.
4. Antiplatelet Trialist Collaboration: Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy: I. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of

- patients. *Br. Med. J.* 308: 81, 1994.
5. Willard JE, Lange RA, Hillis LD: The use of aspirin in ischemic heart disease. *N Engl J Med* 327: 175-181, 1992.
 6. Antiplatelet Trialists Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet treatment, I: prevention of vascular death, MI and stroke by prolonged antiplatelet therapy in different categories of patients. *Br Med J.* 1994; 308:235-246.
 7. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, Peter B, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, et al Patients with prior Myocardial Infarction, Stroke, or Symptomatic Peripheral Arterial Disease in the CHARISMA Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 49:1982-1988.
 8. Smith P, Amesen, H, Holme I: The effect of warfarin on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 323: 147, 1990.
 9. Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J y col: ACC/AHA/ACP-ASIM Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. Executive summary and recommendations. *Circulation* 99: 2829-2848, 1999.
 10. 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; 321:129-135.
 11. Peto R, Gray R, Collins R, Wheatley K, Hennekens CH, Jamrozik K, Warlow C, Hafner B, Thompson E, Norton S, Gilliland J, Doll R. A randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med J.* 1988; 296(6618):313-316.
 12. Hennekens CH, Buring JE, Sandercock P, Collins R, Peto R. Aspirin and other antiplatelet agents in the secondary and primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 1989; 80:749-756.
 13. Ridker PM, Cook NR, Lee I-M, Gordon D, Gaziano M, Manson JE, et al: A Randomized Trial of Low-Dose Aspirin in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Women. *N Engl J Med* 2005: 352; 1293-1304.
 14. Smith SC Jr, Blair SN, Criqui MH, Fletcher GF, Fuster V, Gersh BJ, Gotto AM et al. Preventing heart attack and death in patients with coronary disease. Consensus Panel Statement. *Circulation.* 1995; 92 (I): 2-4.
 15. Rich-Edwards, J, Manson JE, Hennekens CH, et al: "The Primary Prevention of Coronary Heart Disease in Women." *New England Journal of Medicine* 1995: 332:1758-1766. Massachusetts Medical Society.
 16. Hennekens, Charles, MD, Judelson, Debra, MD, Nanette Wenger, MD "Coronary Disease: The Leading Killer," *Patient Care*, August 15, 1995, p. 116.
 17. Harpaz, David, et al. "Effect of Aspirin on Mortality in Women With Symptomatic or Silent Myocardial Ischemia." *Am J Cardiol* 1996; 1215-1219.
 18. Chan AT, Ogino S, and Fuchs C S. Aspirin and the Risk of Colorectal Cancer in Relation to the Expression of COX-2. *N Engl J Med* 2007: 21; 2131-42.
 19. de Swiet M. Pre-eclampsia. 111: The role of aspirin in prevention. *Modern Midwife.* 4 (12): 20-2, 1994 Dec.
 20. Associated Press. Aspirin maybe useful in battling cancer, AIDS, pregnancy problems. December 3, 1986.
 21. Cook JD. Iron-deficiency anaemia. *Bailleres Clinical Haematology.* 7(4):787-804. 1994 Dec.
 - 22. Whelton PK, Vu B, Klag MJ. Aspirin and risk of Hemorrhagic Stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 1998; 280: 1930-35.**