Relevancia clínica de la selección de la dosis de Aspirina en diferentes contextos clínicos

Historia del ácido acetilsalicílico

~1500BC	Los salicilatos fueron usados por los egipcios como analgésicos
~400BC	Se reconocen sus propiedades antipiréticas y analgésicas
1897	Friedrich Hoffmann sintetiza la forma estable de Aspirina
1899	El AAS es comercializado como Aspirina®
1915	Aspirina disponible como analgésico sin prescripción
1948	Aspirina se asocia con la prevención de IM
1971	Sir John Vane descubre el mecanismo de acción de Aspirina
1988	LA FDA aprueba la Aspirina en la prevención del IM recurrente

Aspirina, Ácido Acetilsalicílico; FDA, Food and Drug Administration; IM, Infarto de Miocardio

¿De dónde provino la evidencia para decidir las dosis de Aspirina?

81 mg

325 mg

162 mg

La “evidencia” detrás de la dosis de Aspirina

Hace más o menos 100 años los fabricantes de la aspirina identificaron que 5 gránulos de polvo (aprox. 325 mg) eran la cantidad óptima para producir un comprimido de difícil falsificación, ya que con la formulación en polvo estaban teniendo este problema

Steinhubl S, Berger P. Eur Heart J 2009;30:882-884

Dosis de Aspirina - Hábito o evidencia

- En Estados Unidos, algunos cardiólogos recomiendan una dosis de 325 mg/día mientras que otros recomiendan 81 mg/día en la prevención cardiovascular

- Los ensayos clínicos aleatorizados que han confirmado los beneficios de Aspirina en el tratamiento y prevención cardiovasculares han usado dosis que oscilan entre 50 mg/día y 1.300 mg/día

Steinhubl S, Berger P. Eur Heart J 2009;30:882-884

Dosis de Aspirina - Hábito o evidencia

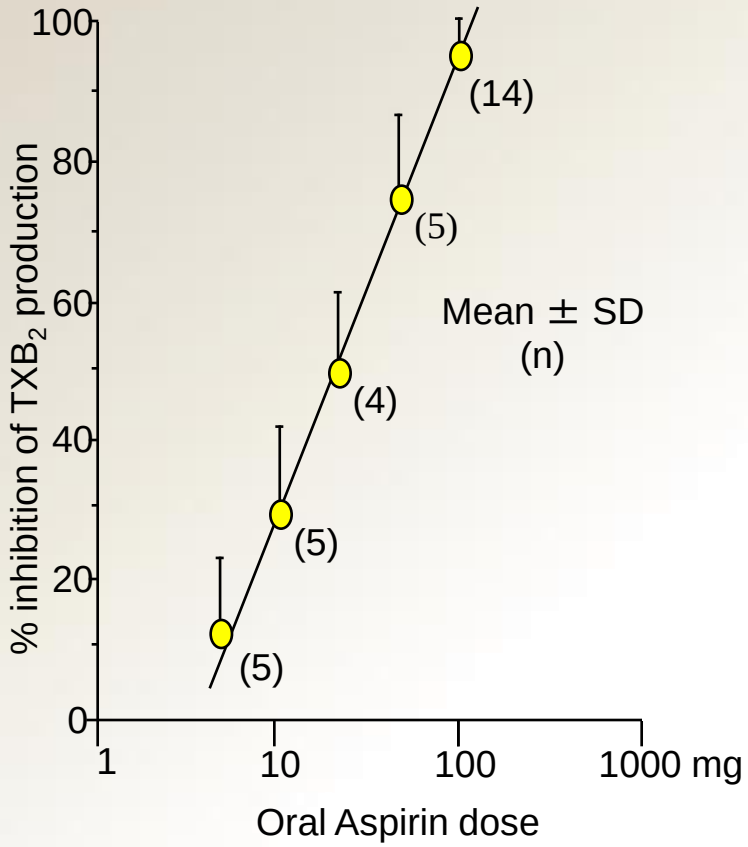
- Algunos ensayos clínicos en pacientes con enfermedad cardiovascular han evaluado dosis tan bajas como 30 mg/día y tan altas como 1.500 mg/día

- La FDA recomienda el uso de dosis que oscilan entre 50 mg/día y 1.300 mg/día para el tratamiento de las manifestaciones clínicas de la enfermedad aterosclerótica

- Todo en conjunto ha favorecido la controversia y el debate sobre la “dosis correcta” de Aspirina, y si esta debe ser la misma para todos los individuos

Campbell C et al. JAMA 2007;297:2018-2024

Inhibición de la producción plaquetaria de tromboxano



Patrono, C. et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008;28:s25-s32

Pautas de dosificación recomendadas

La implicación práctica de esta evidencia es que pautas de 75 a 100 mg de Aspirina por día, constituyen la dosis mínima efectiva requerida para obtener un efecto farmacodinámico claro

En consecuencia, esta pauta estaría protegiendo incluso a aquellos individuos con un cierto grado de variabilidad interindividual en la respuesta al medicamento

C. Patrono. N Engl J Med 2005; 353:2373-83

La importancia del concepto *dosis mínima efectiva*

- Hay evidencia de buena calidad que indica que la toxicidad gastrointestinal y sus complicaciones hemorrágicas son dosis-dependientes

- Inhibir la COX-2 vascular a dosis altas puede tener efectos cardiotóxicos, como lo muestran los ensayos clínicos llevados a cabo con coxibs

Patrono et al, NEJM 2005; 353:2373-83
Kearney et al, BMJ 2006; 332:1302-8

Dosis de Aspirina ¿Más es mejor?

- Algunas especialidades médicas tienden a sobre enfatizar el efecto antiplaquetario adicional de dosis superiores a la mínima efectiva (75-100 mg)

- Es difícil concebir que una diferencia de 200 a 500% en la dosis de cualquiera de los medicamentos usados de manera rutinaria en enfermedad cardiovascular (estatinas, tienopiridinas, IECAs o betabloqueantes) no implique diferencias en seguridad y tolerabilidad

Patrono C, Rocca B. J Thromb Haemost 2009;7(suppl. 1):258-261
Steinhubl S, Berger P. Eur Heart J 2009;30:882-884

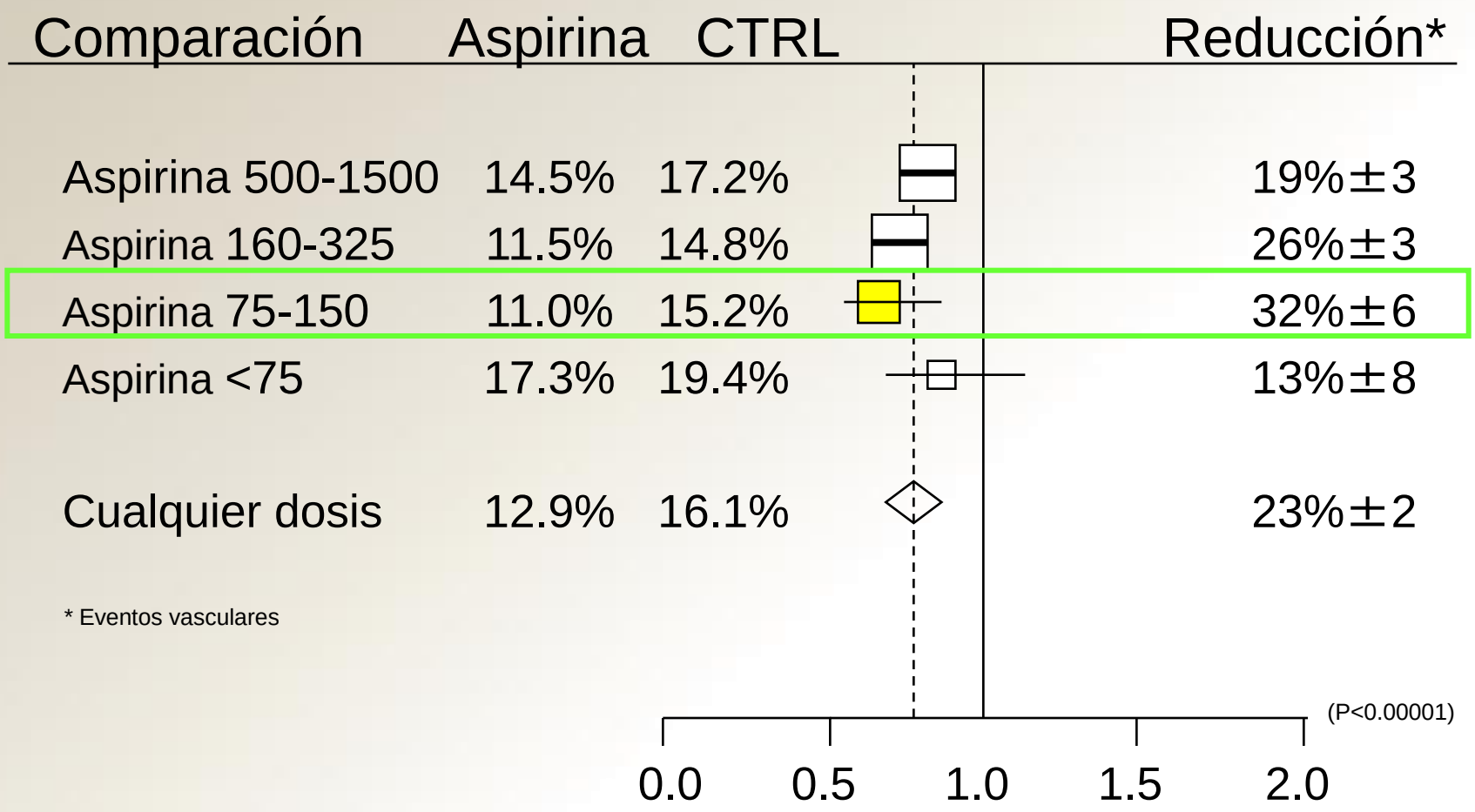
Dosis de Aspirina ¿Más es mejor?

Es importante recordar que dosis de Aspirina superiores a 75-100 mg/día:

- Producen una mayor inhibición de la COX-1 en la mucosa GI lo que genera lesiones que con frecuencia llegan a sangrar
- Reducen el efecto vasodilatador de la PGI_2 endotelial facilitando la interacción farmacodinámica con IECAs
- Alteran la tromboresistencia dependiente de PGI_2, lo que puede disminuir la cardioprotección

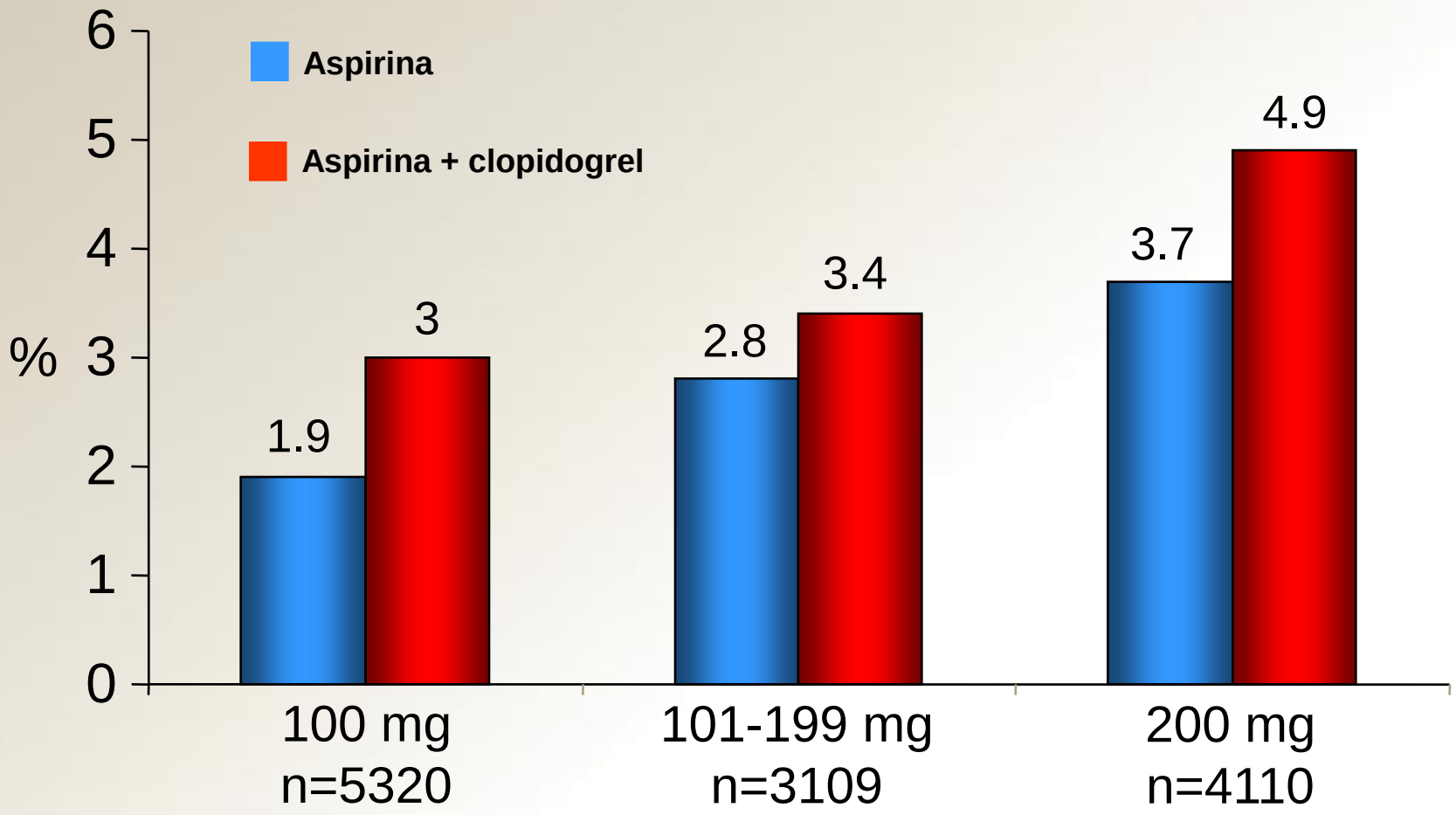
Patrono C, Rocca B. J Thromb Haemost 2009;7(suppl. 1):258-261

Diferentes dosis de Aspirina vs Control



Antithrombotic Trialists' Collaboration. BMJ 2002;324:71-86

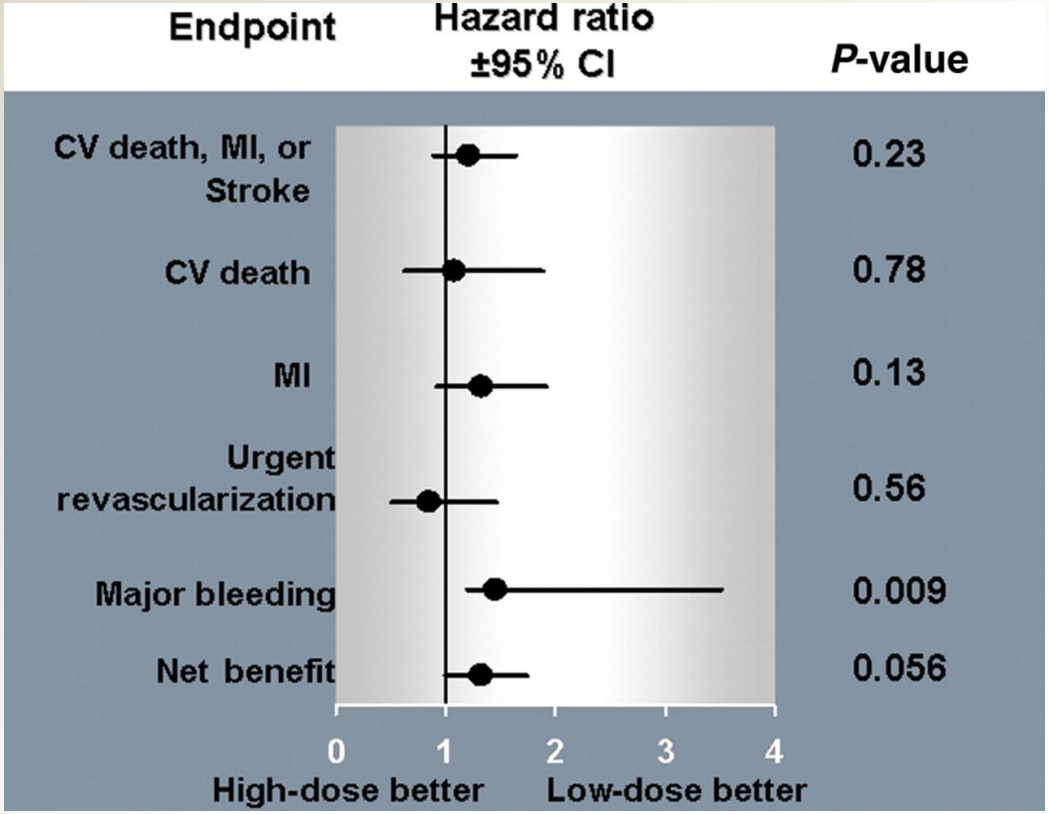
Estudio CURE: Dosis de Aspirina e incidencia de hemorragia grave



Peters et al, Circulation 2003;108:1682-1687

Estudio PCI-CURE: comparación de dosis altas vs. bajas de Aspirina en el seguimiento a larzo plazo

En pacientes llevados a ACTP, dosis bajas de Aspirina se asocian a una eficacia similar pero con menores tasas de sangrado grave comparadas con dosis altas en pacientes con síndrome coronario agudo.



La grupos fueron divididos según dosis de Aspirina en: bajo (100 mg), moderado (101-199 mg) y alto (>200 mg)

Jolly, S. S. et al. Eur Heart J 2009 30:900-907

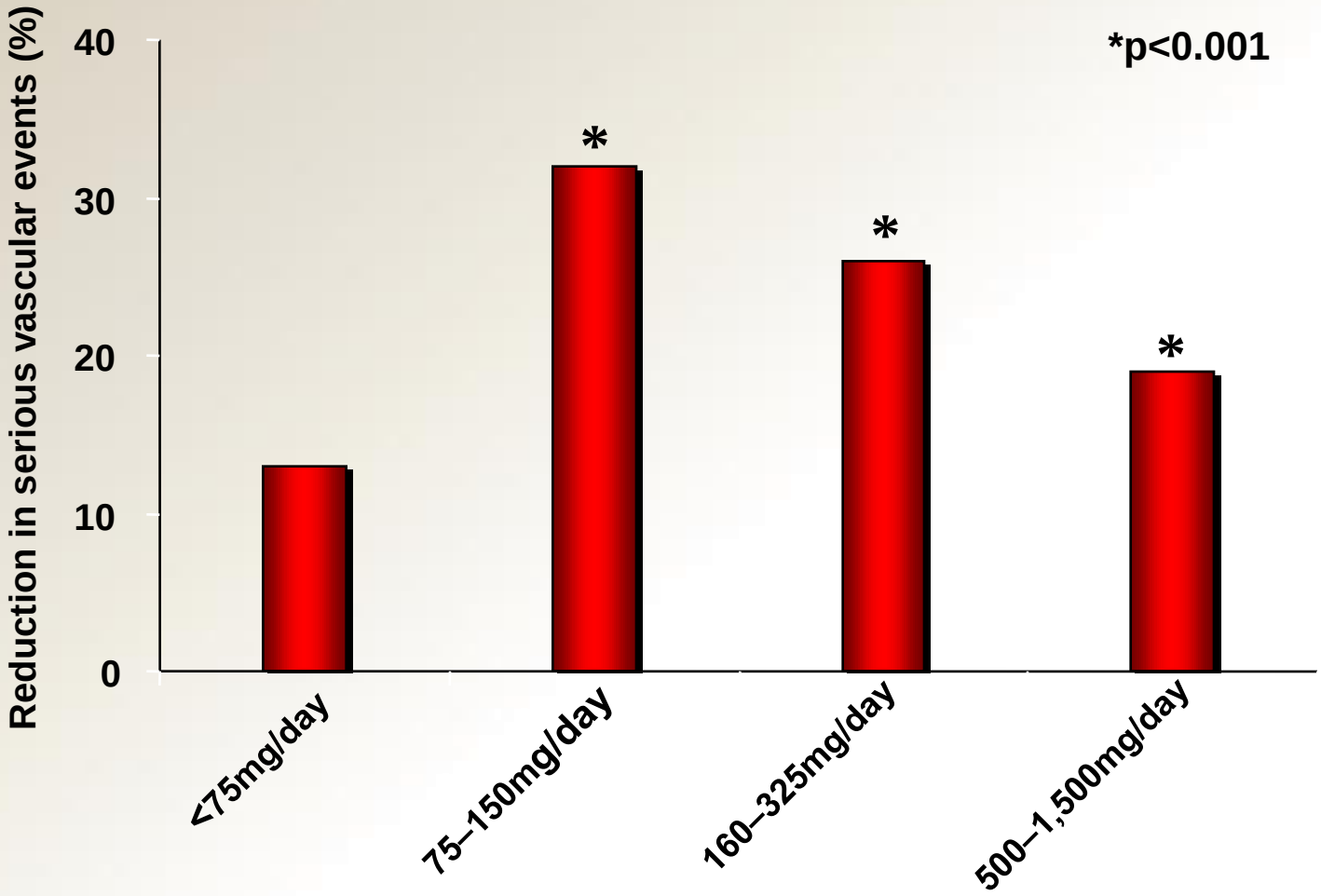
Metanálisis de ensayos clínicos que proporcionan una base sólida sobre los beneficios de DB-Aspirina

Metanálisis	Número de ensayos incluidos	Número de pacientes
Antiplatelet Trialists' Collaboration (1994)[1]	174	~100,000
Antithrombotic Trialists' Collaboration (2002)[2]	287	212,000

Most patients received low-dose acetylsalicylic acid (DB-Aspirina).

1. Antiplatelet Trialists' Collaboration. BMJ 1994;308:81–106.
2. Antithrombotic Trialists' Collaboration. BMJ 2002;324:71–86.

DB-Aspirina son tan efectivas como las dosis altas en tratamientos a largo plazo



Antithrombotic Trialists' Collaboration. BMJ 2002;324:71–86

Ensayos clínicos que incluyen dosis bajas de Aspirina

Estudio	Pacientes	Población	Intervención
UK-AIT (1988)	2.435	II o AIT	DB-Aspirina vs placebo
ISIS-2 (1988)	17.187	IM	DB-Aspirina vs SK vs DB-Aspirina + SK
RISC (1990)	796	AI o SCASEST	DB-Aspirina + heparina vs heparina
SALT (1991)	1.360	II o AIT	DB-Aspirina vs placebo
ISIS-3 (1992)	41.299	IM	DB-Aspirina vs DB-Aspirina + heparina
SAPAT (1992)	2.035	UA o SCASEST	DB-Aspirina vs placebo
CAPRIE (1996)	19.185	II, MI, EAP	DB-Aspirina vs clopidogrel
IST (1997)	19.435	II o AIT	DB-Aspirina vs heparin vs placebo
CAST (1997)	20.655	II o AIT	DB-Aspirina vs placebo
CURE/PCI-CURE (2001)	12.562/2.658	AI o SCASEST/ACTP	DB-Aspirina vs DB-Aspirina + clopidogrel
CHAMP (2002)	5.059	MI	DB-Aspirina vs DB-Aspirina + warfarina
MATCH (2004)	7.599	II o AIT	DB-Aspirina + clopidogrel vs clopidogrel
CLARITY (2005)	3.491	IM	DB-Aspirina vs DB-Aspirina + clopidogrel
COMMIT/CCS2 (2005)	45.852	IM	DB-Aspirina vs DB-Aspirina + clopidogrel
CHARISMA (2006)	15.603	Enf. CV establecida	DB-Aspirina vs DB-Aspirina + clopidogrel

II, ictus isquémico; DB-Aspirina, dosis bajas de Ácido Acetilsalicílico; IM, infarto de miocardio; SCASEST, IM sin elevación ST; EAP, enfermedad arterial perfiférica; ACTP, angioplastia coronaria percutánea; SK, estreptokinasa; AIT, accidente isquémico transitorio; AI, angina inestable.

American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)

For long-term stroke prevention in patients with noncardioembolic stroke or transient ischemic attack [*ie*, atherothrombotic, lacunar, or cryptogenic], we recommend treatment with an antiplatelet agent (Grade 1A), including aspirin (recommended dose, 50-100 mg/d), the combination of aspirin and extended-release dipyridamole (25 mg/200 mg bid), or clopidogrel (75 mg qd).

Albers et al, CHEST 2008;133:630S-669S

American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)

Among the key recommendations in this chapter are the following: for patients with non-ST-segment elevation (NSTE)-acute coronary syndrome (ACS) we recommend daily oral aspirin (75-100 mg) [Grade 1A].

For patients after myocardial infarction, after ACS, and those with stable CAD and patients after percutaneous coronary intervention (PCI), we recommend daily aspirin (75-100 mg) as indefinite therapy (Grade 1A).

Becker et al, CHEST 2008;133:776S-814S