

También en este número:

Antiagregantes plaquetarios en prevención primaria cardiovascular
Eficacia de las estatinas

pág. 18
pág. 20

e-butlletí groc noticias

En el campo de la terapéutica, como en el de la medicina en general, la actualización continuada de los conocimientos es una necesidad apremiante. Dado que la periodicidad de la edición impresa del *butlletí groc* no nos permite mantener actualizada la información, hemos abierto una nueva **sección de noticias** en el web que nos permitirá complementarla con la del *butlletí groc*.

@ @ @ @ @ http://www.icf.uab.es/bgnews_e @ @ @ @ @

¡Esperamos que os sea útil!

bg

Antiagregantes plaquetarios y riesgo de hemorragia digestiva

En un número anterior del *butlletí* comentábamos los resultados de un estudio de casos y controles realizado en nuestro medio sobre el riesgo de hemorragia digestiva alta (HDA) asociada al uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE).¹ Concluimos que el uso de AINE da lugar a 152 casos de HDA por millón de habitantes y año, y que para los usuarios de AINE, el riesgo depende sobre todo del fármaco y de su dosis, así como de la comorbilidad y los fármacos tomados de manera concomitante.

Recientemente hemos publicado los resultados sobre el riesgo de HDA asociada al uso de antiagregantes plaquetarios y su prevención con fármacos gastroprotectores.² El estudio muestra que la HDA asociada al ácido acetilsalicílico (AAS) a dosis bajas es frecuente, y que el uso concomi-

tante de inhibidores de la bomba de protones (IBP) reduce el riesgo de manera importante.

Después de un seguimiento de casi 11 millones de años-persona, se compararon a 2.813 nuevos casos de HDA debida a una lesión gástrica o duodenal con 7.193 controles ingresados en 18 hospitales de España e Italia. Los resultados indican que en nuestro medio un 14,5% de los casos de HDA, es decir 58 por millón de habitantes y año, son atribuibles a antiagregantes plaquetarios. La incidencia de HDA atribuible al AAS a dosis bajas fue de 50,6 casos por millón y año. El riesgo aumenta con la edad, sobre todo en las personas mayores de 70 años. El antecedente de HDA o el uso concomitante de AINE aumenta de manera sustancial el riesgo de HDA asociada a los antiagregantes plaquetarios.

El AAS a dosis bajas incrementa el riesgo de HDA en cuatro veces. Los riesgos relativos asociados a los demás antiagregantes se indican en la tabla 1. Clopidogrel y triflusal se asociaron a un riesgo de HDA en el límite de la significación estadística.

En los pacientes que tomaban simultáneamente un inhibidor de la bomba de protones (IBP, generalmente omeprazol), el AAS no incrementó el riesgo de HDA. Estudios previos, en pacientes de alto riesgo, también indicaron que el tratamiento concomitante con un IBP reduce el riesgo de HDA.³⁻⁵ En un ensayo clínico reciente se observaron 13 hemorragias con clopidogrel, en comparación con una con AAS más omeprazol.⁵ Por el contrario, la administración de un antihistamínico H₂ junto al AAS no redujo el riesgo de HDA y el uso concomitante de antiácidos se asoció a un importante aumento del riesgo.

Conclusión

Los resultados de este estudio indican que en nuestro medio un 14,5% de los casos de hemorragia digestiva alta (HDA) son atribuibles a los antiagregantes plaquetarios; un 38% son atribuibles a los AINE. Aunque este riesgo es inferior al de los AINE, la HDA atribuible a los antiagregantes plaquetarios es frecuente, sobre todo en pacientes mayores de 70 años. El AAS a dosis bajas, la ticlopidina, y probablemente el clopidogrel y el triflusal se asocian a un riesgo moderado de HDA. El dipiridamol no parece aumentarlo. Además de la edad, el antecedente de HDA y el uso concomitante de AINE son los factores de riesgo más importantes de HDA asociada a los antiagregantes. En los pacientes con estos factores de riesgo, conviene asociar omeprazol al antiagregante plaquetario.

Tabla 1. Riesgo de hemorragia digestiva alta (HDA) por antiagregantes plaquetarios y uso de fármacos gastroprotectores.

Fármaco	OR (IC95%)
AAS (cardiovascular)	4,0 (3,2-4,9)
+IBP ^a	1,1 (0,5-2,6)
+anti-H ₂ ^b	3,0 (1,6-5,4)
+antiácido	6,6 (4,5-9,8)
Antiagregants no AAS	2,1 (1,5-2,9)
+IBP	0,9 (0,4-2,3)
+anti-H ₂ ^b	1,3 (0,5-3,1)
+antiácido	2,7 (1,1-6,4)
clopidogrel	2,3 (0,9-6,0)
dipiridamol	0,9 (0,4-2,0)
ticlopidina	3,1 (1,8-5,1)
triflusal	1,6 (0,9-2,7)

^a Inhibidor de la bomba de protones (la mayoría omeprazol).

^b Antihistamínico H₂.

Bibliografía

- 1 Anónimo. Butll Groc 2004;17:9-11.
<http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg173.04e.pdf>
- 2 Ibáñez L, Vidal X, Vendrell L, Moretti U, Laporte JR..
Aliment Pharmacol Ther 2006;23:235-42.
- 3 Chan FKL, Chung SCS, Buen BY, et al. *N Engl J Med* 2001;344:967-73.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=55585>
- 4 Lai KC, Lam SK, Chu KM, et al. *N Engl J Med* 2002;346:2.033-38.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=62572>
- 5 Chan FKL, Ching JYL, Hung LCT, et al. *N Engl J Med* 2005;352:238-44.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=72524>

bg

Antiagregantes plaquetarios en prevención primaria cardiovascular

Después de un acontecimiento coronario o un accidente vascular cerebral (AVC), el tratamiento con antiagregantes plaquetarios, como el ácido acetilsalicílico (AAS), (prevención secundaria) reduce la morbimortalidad.¹ No obstante, el uso de AAS en los pacientes con factores de riesgo pero sin enfermedad cardiovascular (prevención primaria) es motivo de controversia.^{2,3}

Los resultados de dos ensayos clínicos iniciales, uno en médicos británicos y otro en médicos norteamericanos, sin enfermedad cardiovascular, no fueron coincidentes.^{4,5} En el primero, en alrededor

de 5.000 hombres, el AAS (500 mg al día) no redujo la mortalidad ni la incidencia de los otros acontecimientos cardiovasculares, y aumentó la incidencia de úlcera péptica. En el otro ensayo, en más de 22.000 hombres mayores de 40 años, el AAS (325 mg a días alternos) redujo la incidencia de infarto de miocardio (IAM), pero no modificó la incidencia de AVC ni la mortalidad, y aumentó el riesgo de AVC hemorrágico y la incidencia de úlcera gastroduodenal.

En tres ensayos posteriores, el AAS a dosis más bajas (75-100 mg al día) redujo la incidencia de

una variable combinada de diferentes acontecimientos cardiovasculares, sobre todo como consecuencia de una reducción significativa del IAM en dos de los ensayos, y de la mortalidad cardiovascular en el tercero.⁶⁻⁸ El tratamiento con AAS se asoció a un incremento del riesgo de AVC hemorrágico en uno de los estudios, y a un aumento no significativo del riesgo de hemorragia digestiva en los tres.⁹

Un metanálisis que agrupa los datos de los cinco ensayos clínicos publicados (de 4 a 7 años de duración) en un total de 53.035 pacientes sin antecedente de enfermedad cardiovascular muestra que el AAS reduce casi en un 30% el riesgo de IAM, pero aumenta el riesgo de hemorragia digestiva.¹⁰ No se observó reducción del AVC ni de la mortalidad por todas las causas. Los autores concluyen que el efecto beneficioso neto del AAS aumenta cuanto más alto es el riesgo cardiovascular y, por tanto, el factor más importante para decidir si hay que tratar con AAS es el riesgo cardiovascular.

Con estos datos, las guías norteamericanas de 2002 consideraron que la relación beneficio/riesgo del tratamiento con AAS sería favorable para los pacientes con un riesgo de enfermedad coronaria a 10 años de un 6% a un 10%.^{11,12} Otros autores, en cambio, consideran adecuada la prevención con AAS para los pacientes con un riesgo coronario a 10 años $\geq 15\%$, y para aquellos con un riesgo coronario de entre 7 y 14% si tienen hipertensión arterial con afectación de órganos diana y/o diabetes.¹³

Recientemente, los datos del *Women's Health Study* (WHS), en 39.876 mujeres sanas profesionales de la salud de 45 años o mayores, han mostrado que las tratadas con AAS (100 mg a días alternos) presentaban, a lo largo de 10 años, un 9% menos de acontecimientos cardiovasculares graves (AVC, IAM o muerte cardiovascular) en comparación con el grupo placebo (riesgo de 0,91; IC95%, 0,80-1,03).¹⁴ Aunque esta reducción no era significativa, en el subgrupo de mujeres de 65 años o mayores (un 10%) se observó una reducción significativa de los acontecimientos cardiovasculares. A diferencia de

estudios previos de prevención primaria, no se registró una reducción significativa del riesgo de IAM, pero sí del de AVC (de un 17%, resultado de una reducción de un 24% del riesgo de AVC isquémico y un aumento no significativo del riesgo de AVC hemorrágico). El riesgo de hemorragia digestiva grave fue 1,4 veces más frecuente en las tratadas con AAS.

Los mismos autores, tras agrupar los datos del WHS con los de los otros cinco ensayos, con un total de 55.580 participantes, hallaron que el AAS reduce el riesgo de IAM en un 24%, pero no reduce de manera significativa el riesgo de AVC. En un análisis estratificado según la edad, si se combinan los datos de las mujeres de los ensayos WHS, HOT y PPP, el AAS redujo de manera significativa, un 19%, el riesgo de AVC, pero no el de IAM. Estos resultados pueden reflejar que, para un determinado grado de riesgo cardiovascular, el riesgo relativo de AVC es más elevado (y el riesgo de IAM menor) en mujeres que en hombres.

Un metaanálisis reciente de los 6 ensayos clínicos en prevención primaria confirma que en mujeres el AAS reduce el riesgo de AVC en un 17% y en hombres el de IAM en un 32%.¹⁵

Conclusión

Para la prevención primaria, el uso de antiagregantes se debe considerar en el contexto de otras medidas de prevención primaria que implican menos riesgos y que son potencialmente más efectivas, como cambios de estilo de vida y tratamiento de la dislipemia y de la hipertensión. Establecer el umbral de grado de riesgo para usar el ácido acetilsalicílico (AAS) en la prevención de la cardiopatía isquémica en personas sin enfermedad cardiovascular es difícil, y para las personas con bajo riesgo de sufrir un acontecimiento, los riesgos de efectos adversos no parecen ser compensados por un efecto beneficioso cuantitativamente muy modesto. Actualmente, el AAS a dosis bajas (75-100 mg al día) se podría considerar para la prevención primaria en las personas con un riesgo de cardiopatía isquémica a 10 años $\geq 15\%$ (riesgo cardiovascular $\geq 20\%$), siempre que la cifra de presión arterial esté normalizada. No hay datos sobre los demás antiagregantes en esta indicación.

AAS en prevención primaria cardiovascular.¹⁰

Número de acontecimientos por 1.000 personas tratadas	Riesgo coronario basal a 5 años	
	5%	1%
IAM	-14	-3
AVC hemorrágico	+1	+1
HDA	+3	+3

Bibliografía

- 1 Antithrombotic Trialists' Collaboration. *BMJ* 2002;324:71-86. <http://bmj.bmjournals.com/cgi/reprint/324/7329/71>
- 2 Elwood P, Morgan G, Brown G, Pickering J. *BMJ* 2005;330:1440-41. <http://bmj.bmjournals.com/cgi/reprint/330/7505/1440.pdf>

- 3 Baigent C. *BMJ* 2005;330:1442-43.
<http://bmj.bmjournals.com/cgi/content/full/330/7505/1442>
- 4 Peto R, Gray R, Collins R, et al. *BMJ* 1988;296:313-6.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=11415>
- 5 Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. *N Engl J Med* 1989;321:129-35.
<http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/321/3/129>
- 6 The Medical Research Council's General Practice Research Framework. *Lancet* 1998;351:233-41.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=36828>
- 7 Hansson L, Zanchetti A, Carruthers G, et al. *Lancet* 1998;351:1.755-62.
- 8 Collaborative Group of the Primary Prevention Project (PPP). *Lancet* 2001;357:89-95.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=54751>
- 9 Agustí A, Diogène E. *Med Clin (Barc)* 2004;122:592-4.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=70407>
- 10 Hayden M, Pignone M, Phillips C, Mulrow C. *Ann Intern Med* 2002;136:161-72
<http://www.annals.org/cgi/reprint/136/2/161.pdf>
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=62095>
- 11 U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;136:157-60.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=62094>
- 12 Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, et al. *Circulation* 2002;106:388-91.
<http://circ.ahajournals.org/cgi/reprint/106/3/388>
- 13 Lauer MS. *N Engl J Med* 2002;346:1.468-74.
- 14 Ridker PM, Cook NR, Lee I-M, et al. *N Engl J Med* 2005;352:1.293-304.
<http://content.nejm.org/cgi/reprint/352/13/1293.pdf>
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=73257>
- 15 Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown DL. *JAMA* 2006;295:306-13.

bg

Eficacia de las estatinas

Un artículo reciente confirma el papel de las concentraciones de HDL como predictor del riesgo cardiovascular en pacientes mayores de 70 años, y sugiere que el tratamiento con estatinas podría ser especialmente útil en los pacientes con HDL bajo, y probablemente inefectivo en los que presentan un HDL alto.¹

Un análisis de subgrupos del ensayo PROSPER (*PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk*)² ha sugerido que, en personas de edad avanzada tratadas con pravastatina, la reducción del riesgo de cardiopatía isquémica es más evidente cuando las concentraciones iniciales de colesterol HDL son bajas (<1,15 mmol/l o bien <44,2 mg/dl). En cambio, en las personas con un HDL más elevado, no se observa un efecto significativo.

Dado que en nuestro medio muchas personas de edad avanzada tienen concentraciones elevadas de colesterol HDL, y que, según las tablas del Regicor, con estas cifras el riesgo cardiovascular se reduce a la mitad, estos hallazgos permitirían identificar a los pacientes que se beneficiarían del tratamiento con estatinas.

Bibliografía

- 1 Packard CJ, Ford I, Robertson M, et al. *Circulation* 2005;112:3.058-65.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=16275871&query_hl=1
- 2 Shepherd J, Blaw GJ, Murphy MB, et al. *Lancet* 2002;360:1.623-30.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=64157>

Director Joan-Ramon Laporte. **Redactora jefe** Montserrat Bosch.

Comité de redacción C Aguilera, A Agustí, M Bosch, I Danés, R Llop.

Comité editorial JM Arnau, D Capellà, JM Castel, G Cereza, E Diogène, A Figueras, I Fuentes, L Ibáñez, JR Laporte, C Pedrós, A Vallano, X Vidal.

Fundació Institut Català
de Farmacologia



© Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospital Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 428 30 29. Fax 93 489 41 09. <http://www.icf.uab.es>. La *Fundació Institut Català de Farmacologia* es independiente de los laboratorios farmacéuticos y de las administraciones sanitarias. No tiene finalidades de lucro y promueve un uso óptimo de los medicamentos.

Los artículos y notas publicados en *Butlletí Groc* no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin autorización escrita.

ISSN 0214-1930 - Dipòsit legal: B-20.962-88

Suscripciones. España, 17,50 €; extranjero 18,75 €. Las peticiones de suscripción de estudiantes, que son gratuitas, deben dirigirse a la Fundació Institut Català de Farmacologia (adjuntando fotocopia del carnet de estudiante).

El *Butlletí Groc* es miembro de:



Hi ha una versió d'aquest butlletí en català. Si desitgeu rebre informació de manera regular en català, comuniquem-ho a la Fundació Institut Català de Farmacologia.