

Diferentes dosis de AAS en la prevención secundaria del ACV

Different doses of aspirin in the secondary prevention of acute stroke

E. Alonso, S. García, M. Valverde, R. García, J. González

Unidad Docencia de Medicina de Familia y Comunitaria.
Hospital de Galdakao.
48960 Galdakao. Bizkaia.

RESUMEN

El accidente cerebrovascular (ACV) es la tercera causa de mortalidad en el mundo occidental. Se ha demostrado que utilizando fármacos antiagregantes se reduce el riesgo de padecer un segundo evento. El ácido acetilsalicílico (AAS) es el fármaco más utilizado, sin encontrarse diferencias en su eficacia respecto al resto de antiagregantes, siendo el fármaco de elección según la Cochrane.

Objetivos: los objetivos de esta revisión son conocer cual es la dosis mínima eficaz de AAS en prevención secundaria de ACV así como cual es la dosis de AAS más efectiva teniendo en cuenta los efectos secundarios.

Conclusiones: la dosis de AAS mínima eficaz demostrada como válida en la prevención secundaria del ACV es de 50 mg/día aumentando los efectos adversos con dosis más altas.

PALABRAS CLAVE: accidente cerebrovascular, prevención, aspirina.

SUMMARY

The stroke is the third cause of mortality in the western world. It has been demonstrated that antiplatelet drugs reduce the risk of suffering a second event. Aspirin is the most used drug without differences found in its efficacy in relation to the rest of the antiplatelet, being the first option by Cochrane.

Objetivos: The objectives of this review were to know which is the minimum effective dose in the secondary prevention of stroke and the most effective dose taking into account the secondary effects.

Conclusions: The minimum effective dose demonstrated in the secondary prevention of stroke is 50 mg/day, increasing the adverse effects with higher dose.

KEY WORDS: stroke, prevention, aspirin.

LABURPENA

Garuneko hodietako istripua (GHI) mendealdeko hilkortasunaren hirugarren kausa da. Frogatu da botika antiagreganteak erabiliz, bigarren istripu bat izateko arriskua gutxitzen dela. Azido acetilsaliciliko (AAS) da gehien erabiltzen den botika, eta gainerako antiagregantei dagokien ez da eraginkortasunean alde handirik aurkitzen. Cochrane-ren aukerako botika da.

Helburuak: azterketa honen helburua bigarren GHI-a saihesteko erabili beharreko gutxieneko dosi erabilgarria jakitea da eta zein den AAS dosi egokiena, kontuan hartuz bigarren mailako ondorioak.

Ondorioak: bigarren GHI-aren prebentzioarako gutxieneko AAS dosi eraginkorra 50 mg/egun da. Dosi handiagoekin kontrako ondorioak handitzen dira.

HITZ NAGUSIAK: garun hodietako istripua, prebentzioa, aspirina.

Correspondencia:
Elena Alonso-Gómez
Calle Bernardo Castet, 10-3º Izquierda
48920 PORTUGALETE. BIZKAIA

Introducción

El accidente cerebrovascular (ACV) es la enfermedad más común del sistema nervioso central (SNC), siendo la tercera causa de mortalidad en el mundo occidental (en Estados Unidos de América –EEUU– causan cada año aproximadamente 200.000 muertes), donde no menos del 10% de todos los fallecimientos se deben a ella. Además, a los supervivientes les espera en muchos casos la invalidez y la necesidad de ayuda por otra persona, con la importante repercusión económica y social que esto supone (1).

La prevalencia total del ictus, ajustando sexo y edad, en la población europea en 1991 fue de 4,84% (con un intervalo de confianza del 95% entre 4,47 y 5,21), en las edades comprendidas entre 65 y 84 años y el 7,06% (con un intervalo de confianza del 95% entre 6,52 y 7,60) en aquellos mayores de 75 años (2).

La tasa de incidencia del primer episodio de ictus, aumenta marcadamente con la edad, y esta cifra sigue incrementándose incluso en las personas mayores de 90 años (2). La tasa de incidencia estandarizada, según edad y sexo fue de 8,72/1000 personas-año (con un intervalo de confianza del 95% entre 7,47 y 10,06), para edades comprendidas entre 65 y 74 años, y del 17,31/1000 personas-año (con un intervalo de confianza entre 14,79 y 20,02), para aquellas personas mayores de 75 años (2).

La aspirina (AAS) produce una inhibición irreversible de la cicloxigenasa plaquetar y con ello disminuye la formación de tromboxano A₂, un potente estimulador de la agregación plaquetar. Al mismo tiempo, produce una inhibición de la cicloxigenasa del endotelio vascular, y con ello disminuye la formación de prostaciclina, que es un inhibidor de la agregación plaquetar. Esta dualidad de acciones opuestas motiva el desconocimiento de la dosis ideal de aspirina (3).

Tras un ictus isquémico, transitorio o establecido, los pacientes tienen un

riesgo de presentar una recurrencia de ictus no mortal o muerte de causa vascular que varía entre el 4-11% al año (3).

En el metanálisis del *Antiplatelet Trialist's Collaboration* (APTC), se encontró un 22% de reducción del riesgo en ictus no mortales, y un 25% de reducción en ictus mortal o no, infarto de miocardio o muerte vascular, en aquellos pacientes que tomaban antiagregantes tras un primer episodio de ictus. La AAS era el fármaco más utilizado y no se encontraron diferencias en su eficacia en comparación con los otros antiagregantes empleados (2).

Si sólo comparamos los ensayos clínicos en pacientes con ictus isquémico, transitorio o establecido, el tratamiento con AAS reduce el riesgo de las principales complicaciones vasculares (muerte vascular, ictus no mortal e infarto de miocardio no mortal), sólo entre un 13-17%. Esto obligó a buscar otro agente antiagregante, o alguna combinación de éstos, que fuera más eficaz. No hemos encontrado estudios que demuestren una eficacia superior en otros antiagregantes sobre la AAS. Los que hemos encontrado, demostraban un mayor riesgo de efectos adversos con la administración de otros fármacos, lo que hacía que la balanza riesgo/beneficio se inclinara a favor de la AAS. El CAPRIE estudió la eficacia del clopidogrel frente a AAS en pacientes afectados de aterosclerosis. Examinando los resultados en el subgrupo que había sufrido un ictus, se objetiva que no hay diferencias estadísticamente significativas entre la acción protectora del clopidogrel y de la AAS (3).

El especialista en Medicina Familiar y Comunitaria juega un papel importante en esta prevención secundaria, tanto a la hora de pautar tratamiento antiagregante, como a la hora de realizar un control y seguimiento del mismo y de detectar los posibles efectos secundarios que vayan apareciendo. Tanto en la literatura como en clínica existe discordancia en cuanto a qué dosis de AAS es correcto utilizar para obtener mayores beneficios en prevención secundaria. Hay autores que defienden que dosis altas aportan mayor eficacia, frente a quienes no la encuentran pero sí observan mayor frecuencia de efectos adversos, por lo que abogan por las dosis bajas.

Los objetivos de esta revisión son

1. Conocer cuál es la dosis mínima eficaz del AAS en prevención secundaria del ictus.
2. Conocer cuál es la dosis de AAS más efectiva en la prevención secundaria del ictus teniendo en cuenta los efectos secundarios.

Material y métodos

Lo primero es determinar con claridad las definiciones de los términos médicos:

Accidente Cerebrovascular (ACV): Son las siglas de accidente cerebrovascular, dentro de los cuales se incluyen dos etiologías diferentes: las que se producen por infarto cerebral isquémico y las que se deben a hemorragia intracranial.

El 90% de los ACV agudos son debidos a isquemias e infartos cerebrales, como consecuencia de un déficit generalizado o localizado del riego sanguíneo cerebral, que si dura lo suficiente da lugar a isquemia y necrosis de la zona afectada.

Ictus: Se llaman ictus a los accidentes cerebrovasculares isquémicos, existiendo 3 tipos según el perfil temporal:

- a) *AIT* (accidente isquémico transitorio): Es la pérdida de función cerebral debido a isquemia, de comienzo brusco, que dura menos de 24 horas y no deja secuelas. La mayoría dura sólo unos minutos. Si la incapacidad dura más de 24 horas, pero termina por no presentar síntomas ni signos, se habla de inhabilidad neurológica isquémica reversible.
- b) *Ictus en evolución*: Se caracteriza porque en el plazo de horas o días se presentan de una forma progresiva o a saltos signos de afectación cerebral (focalidad).
- c) *Ictus completado*: En él, el cuadro clínico no muestra progresión de la alteración neurológica y es el estadio final de los anteriores, o bien evoluciona así desde el principio. En ocasiones se habla de ictus parcial no progresivo, para designar lesiones isquémicas que son suficientemente intensas para producir un déficit neurológico persistente, pero insuficientes para ocasionar un ictus calamitoso.

Los mecanismos de acción de la Aspirina y los efectos farmacológicos de la aspirina se explican en el anexo 1 y 2 respectivamente.

Hemos realizado la búsqueda en la base de datos Medline y en Cochrane, utilizando las siguientes palabras clave:

- stroke prevention
- aspirin

Se ha limitado la búsqueda a aquellos artículos referentes a la raza humana, que estuvieran publicados en inglés o en castellano entre diciembre de 1990 y diciembre de 1999 y que fueran artículos de revisión.

Encontramos 31 artículos (uno de ellos era una editorial, que al examinarlo hacía una buena revisión), de los cuales hemos desestimado 22, ya que seleccionamos aquellos que trataran específicamente sobre la prevención secundaria del ictus

con aspirina. Obviamos los que hablaban de prevención secundaria con antiagregantes en la fibrilación auricular, y los que aún hablando de la terapia antiagregante en el ictus comparaban AAS contra otros fármacos o hablaban del AAS añadida a otros antiagregantes. Es decir, elegimos solamente los que comparaban AAS contra placebo.

No hemos encontrado estudios que comparen diferentes dosis de AAS y que fueran concluyentes. Al no incluir los estudios que comparaban diferentes fármacos con AAS, no hemos tenido en cuenta que a su vez puede haberse comparado en los mismos estudios la aspirina con placebo.

Puede que haya otros artículos que por no ajustarse a nuestros criterios de inclusión hayan sido desestimados. Esto sería raro, ya que contamos con nueve revisiones.

Además de éstas, contamos con otros tres artículos:

–Una editorial, que se ajustaba a los criterios de inclusión.

–A través del servicio de Neurología obtuvimos una revisión fechada en agosto del 99 que no encontramos en el Medline.

–También a través de este Servicio obtuvimos un metanálisis publicado en el año 2000, después del periodo que incluimos en nuestra búsqueda (1990-1999).

No encontramos artículos en la base de datos Cochrane en relación a nuestros criterios de búsqueda.

Tras una lectura crítica de los artículos encontramos que uno de ellos no tenía rigor científico para tener en cuenta sus datos y otros dos los exponían de forma poco clara.

Para explicaciones de conceptos básicos consultamos 2 libros:

- Harrison: Principios de Medicina Interna y
- Goodman-Gilman: Bases farmacológicas de la terapéutica.

Resultados

1. Eficacia de diferentes dosis de aspirina en la prevención del ACV isquémico.

De los artículos revisados, el único que comparaba dosis altas frente a dosis bajas de AAS en la prevención 2ª del ACV fue el UK-TIA Trial (4,5). Utilizando 300 mgr. de AAS/día frente a 1200, no encontró diferencias estadísticamente significativas entre ambas dosis.

Sólo hemos encontrado otro estudio que compara dosis diferentes de AAS, aunque en este caso lo hace entre dos dosis de las clasificadas como bajas. Se trata del Dutch TIA Trial (4,5,6), que comparó 30 frente a 283 mgr/día de AAS en pacientes

Tabla 1

Estudios controlados sobre la reducción secundaria del riesgo de nuevos episodios de ictus y muerte, con aspirina diaria frente a placebo

ESTUDIOS	ODDS RATIO	VALOR DE P	IC 95%
975 mgr. AAS o más/día			
CPIDS (4,5%)*	0.69	<0.05	
French Trial (4)	0.64	0.13	0.36-1.13
UK-TIA (4-5)	0.82	0.12	0.65-1.04
300 mgr. AAS o menos/día			
UK-TIA (300) (4,5)	0.87	0.26	0.68-1.10
IST (300) (3)	0.91	2p=0.02	
CAST (160) (3)	0.88	2p=0.03	
SALT (75) (7,8)	0.82	0.02	0.67-0.99
ESPS-2 (50) (3,9)	0.87	0.001	

* CPIDS (Canadian Platelet-Inhibiting Drug Study)

que habían sufrido un AIT. El estudio refiere no encontrar diferencias significativas entre ambas dosis para sufrir nuevos episodios de ACV o muerte.

Entre los estudios que comparan dosis altas (al menos 975 mgr.) frente a placebo, el Canadian Platelet Inhibiting Drug Study (5) utilizó 1300 mgr. de AAS, obteniendo una disminución de riesgo de ictus y muerte del 31% ($p<0.05$).

Por otro lado, el French Trial (4) utilizó dosis de aproximadamente 1 gr./día, obteniendo una significativa reducción del riesgo para sufrir un nuevo episodio de ACV ($p=0.03$, con una odds ratio=0.48), aunque no fue igualmente significativa la reducción del riesgo para la combinación de nuevos ACV o muerte (odds ratio=0.64, $p=0.13$).

En lo que se refiere a los ensayos que utilizaron dosis bajas (300 mgr. ó menos de AAS al día) en comparación con placebo, la disminución del riesgo de sufrir un nuevo ACV o muerte varía entre el 18% del SALT (7,8) (con $p=0.02$), utilizando 75 mgr. al día y el 9% del IST (3,10) ($2p=0.02$), que utilizaba 300 mgr. El estudio CAST (3,10) obtenía una disminución de riesgo del 12% ($2p=0.03$) con 160 mgr./día. El resultado del EPS-2 (3,9) fue una disminución de riesgo del 13% ($p=0.001$), utilizando 50 mgr./día de AAS.

2. Efectos secundarios de la aspirina relacionados con la dosis en la prevención secundaria del ictus

2.1. Hemorragia intracraneal

La incidencia de hemorragia intracraneal es más frecuente en pacientes que toman aspirina a dosis de 325 mg. cada 48 horas, de 300 mg cada 24 horas y a 1200 mg cada 24 horas, frente a los que toman

ANEXO 1: MECANISMO DE ACCION DE LA ASPIRINA

–Bloquea la síntesis de prostaglandinas a partir del ácido araquidónico en distintos tejidos (plaquetas), compitiendo con éste en su unión a la ciclooxigenasa (6). La inactivación de la ciclooxigenasa es irreversible y acumulativa durante toda la vida de la plaqueta (de 7 a 10 días) (4,6). Este defecto no se recupera hasta pasadas las 24 horas². A dosis de 30 mgrs, según SPIRIT trial, y 50 mgrs, según ES-PS-2 trial, se realiza esta inactivación (2). Otros estudios explican que la dosis depende de dónde tenga que ejercer su acción la AAS (como media hablan de 2 mgrs/kg) (4).

–Afecta a los megacariocitos, por lo que afecta a la agregación plaquetaria durante más de 10 días (6).

–Suprime la agregación mediada por el tromboxano A2 (prostaglandina que produce una potente vasoconstricción

e induce la agregación) (6), según CAPRIE trial a dosis de 325 mgrs/día. La reducción máxima se consigue cuando el rendimiento del tromboxano A2, disminuye en un 95-99% (6). Hay una actividad episódica, tromboxano dependiente en las primeras 24-48 horas del ACV (2).

–Suprime la producción de prostaciclina (PGI₂, potente vasodilatador y competidor de la agregación plaquetaria) a dosis de 650 mgrs. Esta disminución supone el 90% de las prostaciclina, y hasta las 36 horas, no se consigue la recuperación de su actividad (6).

–Aumenta la actividad fibrinolítica y disminuye la concentración de factores vit K dependientes (F2, 7, 9, 10) (6). A dosis mayores de las ya comentadas, se acetilan proteínas como el fibrinógeno y la protrombina.

placebo. Así lo demuestra tanto el Physicians Health Study donde tomando 325 mg cada 48 horas el 68,33% de los infartos hemorrágicos descritos en total) fueron en pacientes que tomaban aspirina frente a los que tomaban placebo, siendo el resultado estadísticamente significativo como en el UK Trial donde se comparaban dosis de 1200 mg cada 24 horas frente a dosis de 300 mg cada 24 horas y placebo (11).

Barnett y cols. refieren que la hemorragia intracraneal es un efecto secundario que no es dosis dependiente, según se desprende del UK Trial anteriormente citado, donde no aumenta el número de infartos hemorrágicos al aumentar la dosis de aspirina (11). A su vez, refiere que el bene-

ficio de la aspirina en prevención secundaria del ictus hace que no se contraindique a pesar del incremento del riesgo de hemorragia intracraneal (4), así como que los infartos hemorrágicos confirmados por TAC en pacientes que toman aspirina no son dosis dependientes (4).

2.2. Sangrado gastrointestinal

El sangrado gastrointestinal aumenta con la toma de aspirina de una forma dosis dependiente. En el SALT Study donde se tomaban 75 mg de aspirina cada 24 horas frente a placebo, la hemorragia gastrointestinal se presentó en el 1,3% de los pacientes que tomaban aspirina (0,6% en los que tomaban placebo) (6). En el UK Trial tomando 300 mg cada 24 horas hay

Tabla 2

Hemorragia mayor durante la terapia con aspirina Tasas de hemorragia mayor (%) *

ESTUDIO	EDAD	PLACEBO	30-100 mg/d	300-325 mg/d	325 mg/d CUBIERTA ENTERICA	900-1500 mg/d
Canadian	—	0.7	—	—	—	0,0
SALT	67	0,4	1,1	—	—	—
Dutch TIA	66	—	1,0	1,3	—	—
UK-TIA	60	0,1	—	0,5#	—	0,8#
Swedish	68	0,7	—	—	—	1,0
SPAF	67	0,6	—	—	0,7	—
EAFT	73	0,3	—	0,3	—	—
SPAF II	70	—	—	—	1,1	—
TASS	63	—	—	—	—	0,6
Cote et al	66	0,3	—	—	0,3	—
Minar et al	66	—	0,0	—	—	0,5

* Como los criterios de sangrado mayor varían en cada estudio, estas cifras son solamente para una comparación general. Se incluyen, cuando fueron determinados, aquellos sujetos que requirieron hospitalización con transfusión de sangre y aquellos con sangrado intracraneal o incapacidad residual permanente.

Aspirina con cubierta entérica fue utilizada en parte del estudio.

ANEXO 2: EFECTOS FARMACOLÓGICOS DE LA ASPIRINA**–EFECTO ANALGESICO.**

–EFECTOS SOBRE EL SNC: A dosis altas la aspirina tiene efectos tóxicos en el SNC: convulsiones, seguidas de depresión, sudoración, confusión, tinitus, delirio, psicosis, estupor y coma. La pérdida de audición y el tinitus revierten dentro de los primeros 2 o tres días después de retirar el fármaco.

El efecto antipirético se consigue actuando sobre el centro termorregulador del hipotálamo.

La AAS puede llegar a provocar náuseas y vómitos actuando directamente sobre los centros del vómito, pero normalmente lo consigue debido a los efectos sobre el aparato digestivo.

–EFECTOS SOBRE EL APARATO RESPIRATORIO: Estimula la frecuencia respiratoria. Las dosis terapéuticas de la AAS aumentan el consumo de O₂ y la producción de CO₂. Este efecto ocurre primero en el sistema musculoesquelético pero puede actuar directamente sobre el centro respiratorio. Esto da lugar a una alcalosis respiratoria.

–EFECTOS CARDIOVASCULARES: Provoca dilatación venosa periférica y a dosis prolongadas aumenta el volumen plasmático, disminuye el hematocrito y aumenta el trabajo cardíaco.

–EFECTOS GASTROINTESTINALES: Causan dolor epigástrico, náuseas y vómitos. Los salicilatos causan úlcera gástrica y hemorragia digestiva en personas que están tomando altas dosis de aspirina, pero raramente ocurre con dosis bajas como una respuesta de hipersensibilidad. Este sangrado debido a la AAS no es doloroso y ocasionalmente da lugar a anemia ferropénica, siendo la mayoría de los casos sangrado no significativo.

–EFECTOS RENALES Y HEPATICOS: Debe restringirse su uso en hepatópatas (para producir daño hepático hay que mantener concentraciones en plasma del orden de 150 microgrs/ml). Se discute si la AAS causa retención de sal y agua debido a reducción aguda de la función renal, en pacientes con ICC o

hipovolemia. El uso crónico de salicilatos raramente se asocia a nefrotoxicidad, aunque existe la glomerulonefritis por salicilatos.

–EFECTOS URICOSURICOS: Aumenta la excreción urinaria de uratos, lo que significa que se puede usar esta droga en la gota, tanto aguda como crónica, siendo el efecto uricosúrico dosis-dependiente.

–EFECTOS HEMATOLOGICOS: Es conocida su acción en los procesos inflamatorios, inmunológicos, y alteraciones del tejido conectivo.

–EFECTOS SOBRE EL METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO, PROTEÍNAS Y GRASAS: A dosis prolongadas de AAS se producen hiperglucemias y glucosuria, y disminuye la glicogénesis hepática y muscular. Producen balance negativo de nitrógeno a dosis tóxicas, lo que implica que existirá aminoaciduria. La activación adrenocortical también contribuye a esto aunque el mecanismo único no está definido.

Por último, disminuye la lipogénesis y aumenta la lipólisis por un mecanismo de estimulación de la epinefrina. Todo esto hace que aumente la entrada de ácidos grasos en músculo, hígado, y otros tejidos y que disminuyan en plasma ácidos grasos libres, fosfolípidos y colesterol. La oxidación de cuerpos cetónicos aumenta.

–EFECTOS ENDOCRINOS: Dosis muy altas estimulan la secreción de esteroides a través de un efecto sobre el hipotálamo, produciendo un aumento transitorio de la concentración de corticoesteroides, por desplazamiento de las proteínas plasmáticas. Hay evidencias de que los efectos antiinflamatorios de la aspirina son independientes a que aumente la concentración de esteroides en plasma.

–GLANDULA TIROIDES: El salicilato compete desplazando a T₃ y T₄ de la prealbúmina y de la tiroglobulina en plasma por lo que aumenta T₃ y T₄ libres.

boxano de manera similar a preparaciones sin la cubierta y a igual dosis (12). Barnett et al refieren que la cubierta entérica reduce pero no elimina totalmente las pérdidas por sangrado gastrointestinal. Se precisarían más estudios al respecto (11).

3. Otros efectos secundarios

Hay otros efectos secundarios que se han descrito en los diferentes estudios que se han ocupado de ver las acciones de la aspirina. En el Dutch TIA Trial la epistaxis y el sangrado menor no gastrointestinal es dos veces mayor tomando 283 mg de AAS cada 24 horas vs tomando 30 mg de AAS cada 24 horas ($p < 0,01$) (12).

En el UK TIA Trial también se describe qué síntomas del tracto gastrointestinal superior son mayores según la dosis de AAS tomada. Así, tomando 1200 mg de AAS se da un 41,5% de síntomas, tomando 300 mg de AAS 31,4% de síntomas y tomando placebo 25,7% de síntomas (10).

En cuanto a la prolongación del tiempo de sangrado, Amrien et al dicen que se prolonga con dosis de aspirina de entre 1,2 y 3,6 gramos, aunque se sabe que con dosis de 50-75 mg/h ya se prolonga el tiempo de sangrado (4).

Se ha encontrado relación entre la edad y el mayor sangrado durante la terapia con AAS (12).

Conclusiones

La dosis mínima eficaz de AAS demostrada como válida en la prevención secundaria del ictus es de 50 mgr./día, según ESPS 2 (3).

Entre los artículos revisados, no hemos encontrado ningún estudio que demuestre de forma estadísticamente significativa que las dosis altas sean más eficaces en la prevención secundaria del ictus que las dosis bajas, tal y como demuestra el UK TIA Trial (4,5).

Se produce un incremento estadísticamente significativo de eventos hemorrágicos cerebrales en aquellos pacientes que toman aspirina (68'33%) frente a aquellos que toman placebo (51'77%). Sin embargo, los infartos hemorrágicos que se producen en las personas que toman aspirina no son dosis dependiente (11).

En cuanto al sangrado gastrointestinal, se objetiva un aumento estadísticamente significativo con la ingesta de aspirina respecto a placebo, de modo dosis dependiente. No se ha demostrado que los sangrados graves que requieren transfu-

un 3,1% de hemorragia gastrointestinal y tomando 1200 mg cada 24 horas un 4,8% (10).

Según refiere Dyken et al. en el Paris Study también se concluye que con la toma de aspirina hay mayor incidencia de hemorragia gastrointestinal (6).

En el UK trial, en aquellas hemorragias que requieren transfusión o cirugía no se

objetiva dosis dependencia aunque sí incremento frente a placebo, así tomando 1200 mg se dan 0,73% de hemorragias que requieren transfusión o cirugía, tomando 300 mg 0,99% y tomando 0,12% (6,10).

Según Hart y Harrison la cubierta entérica reduce la toxicidad gastrointestinal manteniendo la inhibición de la síntesis de trom-

sión o cirugía sean también dosis dependientes (6,10).

Los síntomas del tracto gastrointestinal superior que no producen sangrado, sí son dosis dependientes (10).

La aspirina prolonga en todos los casos el tiempo de sangrado (4).

Sesgos y limitaciones: no hemos utilizado artículos originales, sólo revisiones y meta-análisis, que engloban datos de poblaciones diferentes. La búsqueda bibliográfica se realizó en marzo del 2000. Es posible que haya publicaciones posteriores que pudieran aportar nuevos datos.

Tras la revisión realizada, si se elige la aspirina como antiagregante en la prevención secundaria del ictus, recomendamos la utilización de dosis diarias entre 50 y 100 mgr, por no haber encontrado diferencias estadísticamente significativas con las dosis altas y conllevar menor riesgo de sufrir efectos secundarios.

Vemos la necesidad de que se realicen ensayos que comparen dosis altas frente

a dosis bajas, ya que los ensayos con una metodología rigurosa y una muestra suficientemente amplia de pacientes realizados hasta ahora se han limitado a utilizar dosis bajas de AAS frente a placebo u otros antiagregantes. También sería interesante realizar estudios con preparaciones farmacológicas que tengan cubierta entérica para valorar los efectos secundarios gastrointestinales.

Bibliografía

1. Wilson JD, Braunwald E Harrison. Principios de medicina interna. 14ª edición. Estados Unidos: Macgraw-Hill Interamericana de España. 1994.
2. Di Carlo A, Launer LJ. Frequency of stroke in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. *Neurology* 2000 (suppl 5): S28-S33.
3. Martí-Villalta JL, Matías-Ghiu J. Antiagregación y anticoagulación en el ictus: incorporando la evidencia a la práctica clínica. *Rev Neurol* 1999; 29: 767-788.

4. Adams H, Bendixen B. Low- versus High-dose aspirin in prevention of ischemic stroke. *Clinical Neuropharmacology*. 1993; 16: 485-500.
5. Barnett H. Aspirin in stroke prevention. *Stroke*. 1990; 21 (suppl 4): S40-S43.
6. Dyken M, Barnett H. Low-dose aspirin and stroke "It ain't necessarily so". *Stroke*. 1992; 23: 1395-1399.
7. Patrono C. Prevention of myocardial infarction and stroke by aspirin: Different mechanisms? Different dosage? *Thrombosis Research* 92. 1998; S7-S12.
8. Patrono C, Roth G. Aspirin in Ischemic Cerebrovascular Disease. How strong is the case for a different dosing regime? *Stroke*. 1996; 27: 756-759.
9. Tijssenn JG. Low dose and high dose acetylsalicylic acid, with and without dipyridamole. *Neurology* 1998, 51 (suppl 3): S15-S16.
10. Diener HC. Aspirin in the prevention of strokes. *Biomed & Pharmacother*. 1999; 53: 309-311.
11. Barnett H, Kaste M. Aspirin dose in stroke prevention. *Stroke*. 1996; 27: 588-591.
12. Hart R, Harrison M. Aspirin wars. The optimal dose of aspirin to prevent stroke. *Stroke*. 1996; 27: 585-587.