

Artículo Original

ESTUDIO COMPARATIVO DEL EFECTO DEL ACIDO ACETILSALICILICO
EN DOSIS BAJAS Y EL TRIFLUSAL EN LA PREVENCIÓN DE EVENTOS
CARDIOVASCULARES EN ADULTOS JÓVENES CON ENFERMEDAD
CEREBROVASCULAR ISQUÉMICA

A comparative study of the effect of low doses of acetylsalicylic acid and triflusal in
the prevention of cardiovascular accidents in young adults with ischemic
cerebrovascular disease.

Dr. J. Matías Guiu (1) Dr. J. Álvarez-Sabín (2), Dr. A. Codina (2)

(1) Servicio de Neurología, Hospital General Universitario de Alicante

(2) Servicio de Neurología, Hospital General Universitario del Valle
de Hebrón, Barcelona, España

Reproducido de la Revista Ecuatoriana de Neurología con autorización gracias al Acuerdo de
Buenos Aires

RESUMEN

Antecedentes: La eficacia de las dosis bajas de AAS en la prevención del infarto cerebral todavía no ha sido constatado. *Objetivo:* Comparar la efectividad a largo plazo del tratamiento con AAS en dosis bajas frente a triflusal en la reducción de riesgo de ictus, cardiopatía isquémica y muerte cardiovascular.

Materiales y métodos: De 386 pacientes con un primer accidente vascular cerebral isquémico se seleccionaron 217 (106 triflusal, 111 AAS) que cumplían los criterios de infarto aterotrombótico (161 varones, 74,2% y 58 mujeres, 25,8%). La edad media fue 43 años (desviación estándar, DE 6,4, intervalo 20-50). Los pacientes recibieron uno de estos tratamientos: A) AAS (Sedergine®) 330 mg/día (una vez al día); B) Triflusal (Disgren®), 900 mg/día (300 mg tres veces al día). El tiempo medio de seguimiento para el grupo triflusal fue de 48,3 meses (20-94), mientras que para el grupo AAS fue de 46,3 meses (2-84).

Resultados: La incidencia combinada de infarto cerebral, cardiopatía isquémica y muerte vascular fue del 19,8% en los

pacientes tratados con triflusal, y de un 28,8% en los sujetos tratados con AAS, lo que supone una reducción del riesgo del 39% (OR, 0,61; IC, 0,30-2,01). En el subgrupo de pacientes con estenosis carotídea de más del 70% demostrada por angiografía, triflusal produjo una reducción del riesgo significativo (OR 0,30; IC, 10-0,90). Además triflusal redujo en un 76% el riesgo de complicaciones hemorrágicas en comparación al AAS en la prevención secundaria del infarto cerebral.

Conclusión: El estudio propone nuevas dudas sobre la efectividad preventiva de dosis bajas de AAS. El triflusal muestra

una mayor eficacia en subgrupo de alto riesgo y una reducción de las complicaciones hemorrágicas que deberá confirmarse en ensayos clínicos controlados y con un mayor número de pacientes.

Palabras clave: ácido acetilsalicílico, triflusal, prevención, infarto cerebral.

ABSTRACT

Background: The effectiveness of low doses of acetylsalicylic acid (ASA) in the prevention of the cerebral infarction still has not been clearly verified.

Objective: To compare the long-term effectiveness of the treatment with low doses of ASA with that of triflusal in the risk reduction of stroke, ischemic cardiopathy, and cardiovascular death.

Materials and methods: Of 386 patients with a first ischemic stroke, 217 were selected (106 **triflusal**, 111 ASA) that meet criteria for atheromatous infarct (161 males, 72.2% and 58 female, 25.8%). The mean age was 43 years (standard deviation 6.4, 95% CL 20-50). The patients received one: B) Triflusal (Disgren®), 900 mg/day (300 mg 3 times a day). The mean time of follow-up for the triflusal group was of 48.3 months (20-94), while for the ASA group was of 46.3 months (2-84).

Results: The combined incidence of cerebral infarcts, ischemic cardiopathy and vascular death was 19.8% in the patients treated with triflusal, and 28.8% in the patients treated with AAS. This supposes a reduction of the risk of the 39% (OR 0.61; CL 0.30-2.01). In the subgroup of patients with carotid stenoses of more than 70% demonstrated by angiography, triflusal produces a significant reduction of risk (OR 0.30; CL 0.10-0.90). Also, triflusal reduced in 76% the risk of hemorrhagic complication in comparison of the AAS (OR 0.24; IC 0.06-0.94).

Conclusion: The study adds new doubts about the effectiveness of the low doses of ASA in the secondary prevention of cerebral infarct. Triflusal shows effectiveness in the high risk subgroup and a significant reduction in hemorrhagic complications that should be confirmed in controlled clinical trials with a greater number of patients.

Key words: Acetylsalicylic acid, triflusal, cerebral infarct prevention

El ácido acetilsalicílico (AAS) ha demostrado su capacidad de reducir el riesgo de nuevos eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad cerebro vascular en ensayos controlados (1-3). Sin embargo, la dosis más adecuada para la utilización de AAS en estos pacientes es un tema de debate todavía (4). Algunos autores han definido que dosis bajas de AAS podrían ser eficaces como dosis más elevadas en la reducción del riesgo de nuevos eventos cerebro vasculares en estos pacientes (5-7), mostrando menor incidencia de efectos adversos, especialmente gastrointestinales y hemorrágicos. Sin embargo, ningún ensayo clínico ha conseguido mostrar claramente

este efecto de las dosis bajas de AAS en la prevención de la enfermedad cerebro vascular, por lo que dicha posología permanece controvertida.

El triflusal (ácido 2-acetoxi-4-trifluorometilbenzoico) es un antiagregante plaquetario relacionado estructuralmente con el AAS (8), ampliamente difundido en España y comercializado en diversos países (9). Estudios experimentales en modelos animales (10,11) y los resultados de estudios clínicos preliminares (12-14) sugieren que este fármaco puede ser efectivo en la prevención de infarto cerebral. Al igual que el AAS inhibe la ciclooxigenasa plaquetaria (12), pero a diferencia de aquella su efecto sobre la ciclooxigenasa vascular es despreciable (8,9). Por otra parte tanto triflusal como su principal metabolito HTB son inhibidores de la AMPc-fosfodiesterasa y por ello son capaces de incrementar los niveles intraplaquetarios de AMPc a concentración terapéutica (15-17).

Hace unos años empezamos un estudio prospectivo, ya concluido, para evaluar el pronóstico a largo plazo de los pacientes adultos y jóvenes que sufrieron un infarto cerebral. En artículos previos, hemos descrito la distribución etiológica de esta serie y la incidencia de los factores de riesgo (18,19). De todos los pacientes evaluados, aquellos que presentaban un infarto cerebral de origen aterotrombótico fueron tratados con dos antiagregantes plaquetarios disponibles en el mercado nacional. Los pacientes recibieron AAS en dosis de 330 mg/día o triflusal en dosis de 900 mg/día, para la prevención secundaria de un nuevo accidente vascular cerebral. El objetivo de presentar este trabajo es analizar

la evolución clínica de esta serie importante de pacientes en función del grupo de tratamiento asignado.

MATERIALES Y MÉTODOS

Población en estudio

La serie completa incluye a 386 pacientes consecutivos con un primer accidente vascular cerebral isquémico (first-event), y una edad inferior a 50 años. Las características generales de esta muestra han sido publicadas previamente (18). De estos 386 pacientes, hemos seleccionado para este estudio 217 pacientes cuyo accidente vascular era de posible origen aterotrombótico según los criterios descritos en el trabajo citado anteriormente.

Control basal

El protocolo sistematizado incluía una anamnesis completa, exploración clínica con evaluación cardiológica y neurológica, análisis habituales, ecocardiografía, radiografía de tórax, evaluación extracraneal no invasiva a través de ultrasonografía Doppler, tomografía craneal computarizada y angiografía.

Tratamientos

Los pacientes recibieron una de estas dos pautas terapéuticas:

A) AAS (Sedergine®) 330mg/día (una vez al día).

B) Triflusal (Disgren®) 900mg/día (300mg, tres veces al día), utilizando el criterio de asignación sistemática en días alternos de cada pauta de tratamiento (por ej.: lunes: tratamiento A, viernes: tratamiento B).

Seguimiento

Los pacientes fueron evaluados cada tres meses. En cada control se registró la presencia de nuevos eventos cardiovasculares. Para el

diagnóstico de una nueva enfermedad cerebro vascular se aplicaron las recomendaciones del Joint Committee for Stroke Facilities, vigentes al inicio del estudio (20). El diagnóstico de cardiopatía isquémica fue realizada por cardiólogos consultores.

Análisis estadísticos

Se realizaron estudios paramétricos y no paramétricos, análisis con intervalos de confianza al 95% y tasa de

supervivencia. Se realizaron curvas de supervivencia para los diferentes puntos finales globales y ajustadas por edad y sexo. Las diferencias de supervivencias fueron analizadas según un modelo de regresión lineal.

RESULTADOS

De la serie total de 386 pacientes, 217 cumplían los criterios de infarto aterotrombótico (161 varones, 74,2% y 56 mujeres, 25.8%). La edad media fue de

43,0 años (desviación estándar, SD 6,4, intervalo 20-50). Ciento seis pacientes tomaron triflusal mientras 111 recibieron AAS. Los primeros fueron seguidos durante un tiempo medio de 48,3 meses (20-94), mientras que los segundos fueron controlados durante 46,3 meses (2-84), siendo el período medio de seguimiento del estudio de 47,3 meses. Las características básicas de los dos grupos de tratamiento eran comparables y se muestran en el Cuadro 1.

CUADRO No. 1 Datos básicos de los dos grupos de tratamiento

	Triflusal		AAS	
	N	(%)	N	(%)
Sexo varones (%)	79	(74,5)	82	(73,9)
Edad media (DS)	42,7	(6,7)	43,2	(6,0)
Hipertensión arterial	30	(28,3)	37	(33,3)
Diabetes	22	(20,8)	18	(16,2)
Tabaquismo	68	(64,2)	71	(64,0)
Alcohol	50	(47,2)	42	(37,8)
Hematocrito >50	25	(23,6)	20	(18,0)
Indice aterotrombótico (HLD-C/CT) <23	63	(59,4)	67	(60,4)
Infartos lacunares	20	(18,9)	20	(18,0)
Estenosis extracraneal >70%	41	(38,7)	28	(25,2)

N: número de pacientes. N total: 217 (106 triflusal, 111 AAS).

CUADRO No. 2

Incidencia de eventos cardiovasculares durante el período de seguimiento de los pacientes (media 47,3 meses).

	Triflusal		AAS		RR	95%IC	X2	P
	N	(%)	N	(%)				
Ictus	13	(12,3)	22	(19,8)	0,62	0,23-1,34	1,76	n.s.
Cardiopatía								
isquémica	11	(10,4)	15	(13,5)	0,77	0,28-2,14	0,25	n.s.
Muerte								
cardiovascular	3	(2,8)	7	(6,3)	0,45	0,08-2,61	0,80	n.s.
Muerte total	7	(6,6)	9	(8,1)	0,81	0,07-9,18	0,03	n.s.
Ictus y muerte								
cardiovascular	15	(14,2)	23	(20,7)	0,64	0,30-1,22	1,20	n.s.
Ictus,cardiopatía								
isquémica y muerte								
cardiovascular	21	(19,8)	32	(28,8)	0,59	0,30-1,18	2,25	n.s.

N: número de pacientes. N total: 217 (106 triflusal, 111 AAS).

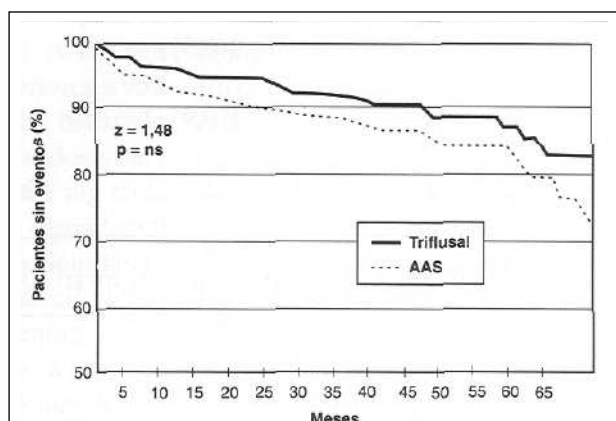
Eventos

La incidencia de los diferentes eventos se indican en el Cuadro 2. La suma combinada de infarto cerebral, cardiopatía isquémica y muerte vascular fue de 19,8% en los pacientes tratados con triflusal, y de 28,8% en los sujetos tratados con AAS, lo que supone un 31% de reducción del riesgo (Odds ratio,

OR, 0,61: 95% intervalo de confianza, IC, 0,30-2,01). La tasa de supervivencia, es decir, el porcentaje de pacientes que no presentaron ictus, cardiopatía isquémica o muerte cardiovascular durante el período de seguimiento. En el subgrupo de pacientes con estenosis de

carótida de más de 70% según angiografía, el tratamiento con triflusal produjo una reducción del riesgo significativa (OR 0,30; IC 0,10-0,90), tal como se indica en el Cuadro 3. No se hallaron diferencias en relación con el sexo ni la edad.

Figura 1. Porcentaje de supervivencia sin aparición de ictus, cardiopatía isquémica y muerte cardiovascular, en dos grupos de pacientes tratados con triflusal (300 mg/día, t.i.d.) o AAS (330 mg/día) durante un período muy prolongado de seguimiento.



CUADRO No. 3

Incidencia de eventos cardiovasculares durante el período de seguimiento (media 47,3 meses) en pacientes con demostración angiográfica de estenosis extracraneal superior al 50% (^diferencia significativa).

	Triflusal N(%)	AAS N(%)	RR	95%IC	X2	P
Ictus	1(24,4)	15(53,6)	0,45*	0,22-0,91	4,93	<0,05
Cardiopatía isquémica	7(17,1)	8(28,6)	0,60	0,18-1,97	0,70	n.s
Muerte cardiovascular	3(7,3)	6(21,4)	0,34	0,07-1,62	1,81	n.s
Ictus y muerte cardiovascular	12(29,3)	15(53,6)	0,42	0,11-1,06	3,17	n.s
Ictus, cardiopatía isquémica y muerte cardiovascular	16(38,1)	19(61,9)	0,29*	0,10-0,87	4,44	<0,05

Nota: número de pacientes. N total: 217 (106 triflusal, 111 AAS)

CUADRO No. 4

Efectos adversos durante el seguimiento ^diferencias significativas).

	Triflusal N(%)	AAS N(%)	RR	95%IC	X2	P
Cefalea	11(10,4)	11(9,9)	1,05	0,40-2,73	0,01	n.s
Malestar gástrico	26(24,5)	29(26,1)	0,94	0,28-3,16	0,01	n.s
Úlcera péptica	1(0,9)	3(2,7)	0,35	0,00->10	0,21	n.s
Hemorragia gastrointestinal	1(0,9)	4(1,8)	0,26	0,01-5,84	0,73	n.s
Hemorragia intracraneal	1(0,9)	4(1,8)	0,26	0,01-5,84	0,73	n.s
Otras hemorragias	1(0,9)	3(2,7)	0,21	0,00->,10	0,21	n.s
Todas las hemorragias	3(2,8)	12(10,8)	0,26*	0,07-0,95	4,20	n.s

NOTA: Número de pacientes. N total: 217 (106 triflusal, 111 AAS).

Efectos adversos

En el Cuadro 4 se señalan los efectos adversos observados. En comparación con el AAS, triflusal produjo un 76% de reducción del riesgo de complicaciones hemorrágicas (2,8% frente a 10,8%; OR 0,24; IC 0,06-0,94).

DISCUSIÓN

Es conveniente señalar que el presente estudio no es, en sentido estricto, un ensayo clínico controlado, sino un estudio prospectivo a largo plazo, expuesto a posibles sesgos inherentes a su diseño. Los dos regímenes terapéuticos se aplicaron como parte del seguimiento asistencial de un grupo de pacientes que habían sido protocolizados en un estudio para valorar la influencia de los factores de riesgo en la evolución de su enfermedad.

Aunque el criterio de distribución a uno o otro grupo terapéutico fue por asignación a días alternos, no se puede descartar completamente un sesgo en la selección de los pacientes al no existir un procedimiento de asignación aleatoria a los tratamientos.

La interpretación y valoración de los eventos se realizó independientemente del régimen terapéutico utilizado; sin embargo, el hecho de que no fuera un estudio ciego, no permite excluir totalmente un sesgo a este nivel. Por último, el número de pacientes, que no es muy elevado, podría sugerir que los resultados estuvieran afectados por un error tipo 1 ó 2, pero el prolongado tiempo de seguimiento puede compensar el reducido tamaño de la serie.

Analizadas estas limitaciones, el estudio presenta algunos aspectos que hacen que los resultados sean de interés. En primer lugar, el prolongado tiempo de seguimiento permite una información a largo plazo que no es posible obtener de la mayoría de los ensayos controlados y publicados, cuyo período de seguimiento es menor. Este aspecto es importante, por ejemplo, en relación con los efectos adversos de ambos fármacos.

En segundo lugar, el diagnóstico etiológico de la muestra estudiada tiene una precisión superior a la mayoría de los ensayos clínicos, y en especial, la práctica de angiografía a la totalidad de los pacientes permite definir claramente la muestra en relación con su patología arterial. En tercer lugar podemos destacar la edad de los pacientes, mucho más jóvenes que en la mayoría de los ensayos clínicos, donde la patología ateromatosa puede ser más relevante en su evolución. Por último, junto con el estudio de Smirne et al (14), ésta es la serie más amplia analizada hasta la fecha, en pacientes con enfermedad cerebro vascular, que evalúa la respuesta del triflusal en comparación con AAS.

Ninguno de los estudios sobre enfermedad cerebrovascular aterotrombótica han mostrado claramente que el AAS sea efectivo en dosis inferiores a 950 mg al día. Un estudio realizado por nuestro equipo con dosis muy bajas de aspirina (100 mg cada dos días) asociado a dipiridamol y en comparación con dipiridamol en monoterapia, no pareció probar que tuviera influencia en la reducción de eventos, a pesar de que por el reducido número de pacientes se podía cuestionar el poder de la muestra (21).

Tampoco el estudio UK-TIA permite demostrar en el grupo aislado de pacientes con dosis bajas de AAS un beneficio claro sobre el placebo (5). Sólo los resultados del estudio sueco SALT, con muy bajas dosis (30 mg al día), podría justificar su utilización (7). Sin embargo, los datos procedentes del estudio NASCET sugiere que las dosis altas de AAS son superiores a las dosis bajas (22).

Nuestro estudio añade más dudas sobre el efecto de las dosis bajas de AAS. El triflusal presenta una reducción del riesgo de presentar un nuevo evento cardiovascular superior al AAS, que se acerca a la significación estadística. En el subgrupo de pacientes con estenosis carotídea superior al 70% y que presentan un peor pronóstico, la reducción es más evidente, siendo estadísticamente significativa respecto al AAS. Aunque los resultados referentes a triflusal deben ser comprobados a través de un ensayo clínico controlado en una amplia muestra de pacientes, el bajo nivel de protección de las dosis bajas de AAS nos reafirma con el carácter controvertido de la utilización de este fármaco en la enfermedad cerebrovascular.

A este aspecto de eficacia debe añadirse la existencia de efectos indeseables al comprobar que el triflusal produce menos complicación hemorrágica de forma estadísticamente significativa, dato que justificará una publicación posterior más detallada. Nuestros resultados confirman la opinión de otros autores que sugieren que las dosis bajas de AAS, aunque reducen las complicaciones gástricas de las dosis altas, tal como sugería el estudio UK-TIA (5), no disminuyen las predisposición hemorrágica (23).

En conclusión, los hallazgos de nuestro estudio sugieren que el triflusal produce una reducción del riesgo de nuevos eventos cardiovasculares y de complicaciones hemorrágicas superior al observado con dosis bajas de AAS y evidencia la necesidad de confirmar estos datos en próximos ensayos clínicos convenientemente diseñados (24).

BIBLIOGRAFÍA

1. Antiplatelet Trialists Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy: Prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;308:81-106.
2. The Canadian Cooperative Study Group. A randomized trial of aspirin and sulphindiazole in threatening stroke. *NEJM* 1978;299:53-9.
3. Bousser MG, Landin G, Perrone P, et al. AICLA controlled trial of aspirin and dipyridamol in the secondary prevention of atherothrombotic cerebral, ischemia. *Stroke* 1983; 14:5-14.
4. Hart RG, Harrison MJG. Aspirin wars. The optimal dose of aspirin to prevent stroke. *Stroke* 1996;27:585-7.
5. UK-TIA Study Group. The United Kingdom transient ischemic attack (UK-TIA) aspirin trial: Final reports. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:1044-54.
6. UK-TIA Study Group. United Kingdom transient ischemic attack (UK-TIA) trial: Interim results. *BMJ* 1988;296:316-20.
7. The SALT collaborative group. Swedish aspirin low doses trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular secondary events. *Lancet* 1991;338:1345-9.
8. Francia E, Marín A, García Rafanell J. Triflusal. Antithrombotic agent. *Drugs* 1978;3:225-9.
9. Triflusal: 15 años de experiencia farmacológica y clínica. Barcelona-Philadelphia; Prous-Science, Ed.: 1996:1-6.
10. Gómez L, García Rafanell J, Fron J. Protective effect of triflusal and acetylsalicylic acid against arachidonic acid-induced cerebrovascular occlusion in anesthetized rats. *Meth Find Exp Clin Pharmacol* 1987;9:3-7.
11. Heye N, Campos A, Kannuki N, Cervós-Navarro J. Effects of triflusal and acetylsalicylic acid on microthrombus formation in experimental brain ischemia. *Exp Pathol* 1991; 41:31-6.
12. Blázquez Menes B, Salvador Agiar C, Navarro Izquierdo R, Fernández Díaz D. Ensayo con triflusal en el tratamiento y prevención de 50 accidentes vasculares cerebrales. *Geriatría* 1985;42-5.
13. García Moreno E, Manríquez Antón M, Orozco Carrera M, et al. Valoración clínica y analítica del triflusal, un antiagregante plaquetario en pacientes geriátricos en alto riesgo de enfermedad tromboembólica. Estudios multicéntricos a largo plazo. *Anal Geriatr Gerontol* 1985;2:125-9.
14. Smirne S, Ferini-Strambi L, Cucinotta D, Zamboni M, Ambrosoli L, Poli A. Triflusal and prevention of cerebrovascular attacks: Double-blind clinical study vs ASA. *J Neurol* 1994;241 (Supp 1):53 (abstract).
15. Castellarnau C, Sancho MJ, Vila L, Albors, Rutllant ML. Effects and interaction studies of triflusal and other salicylic derivatives on Cyclooxygenase in rats. *Prostaglandins Leukot EFA* 1988; 31:83-9.
16. De la Cruz JP, Mata JM, Sánchez de la Cuesta F. Triflusal vs aspirin on the inhibition of human platelet and vascular cyclooxygenase. *Gen Pharmacol* 1992; 23:297-300.
17. García Rafanell J, Ramis J, Gómez L, Fron J. Effect of triflusal and other salicylic acid derivatives on cyclic AMP level in rat platelets. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1986;384:155-65.
18. Alvarez J, Matías Guiu J, Sumalla J, et al. Ischemic stroke in young adults I. Analysis of the etiological subgroups. *Acta Neurol Scand* 1989; 80:28-34.
19. Matías Guiu J, Alvarez J, Insa R, et al. Ischemic stroke in young adults II. Analysis of risk factors. *Acta Neurol Stand* 1990;81:314-7.
20. Ad Hoc Committee. A classification and outline of cerebrovascular disease. *Stroke* 1975;6:565-616.
21. Matías-Guiu J, Dávalos A, Picó M, et al. Low-dose acetylsalicylic acid (AAS) plus dipyridamol versus dipyridamol alone in the prevention of stroke in patients with reversible ischemic attacks. *Acta Neurol Scand* 1987;76:413-21.
22. Barnett HMG, Kaste M, Meldrum BA, Eliazin M. Aspirin dose in prevention of stroke. *Stroke* 1996;27:588-92.
23. Alvarez-Sabin J, Calvo G, Morros R. Prevención secundaria de ictus isquémico. Efecto de la dosis en el perfil de la aspirina. *Rev Neurol* 1997;25:541-4.
25. Triflusal versus acetylsalicylic acid in secondary prevention of cerebral infarction: TACIPA study (Triflusal, Aspirin, Cerebral Infarction Prevention). *Stroke* 1997;28.