



OSAKIDETZA

2008ko abenduaren 16ko
4389/2008 Erabakiaren bidez,
egindako Oposaketa-Lehiaketarako
deia (EHAA 12 Zkia. 2009ko
urtarrilaren 19koa)

Concurso-Oposición convocado
por Resolución nº 4389/2008 de 16 de
diciembre de 2008 (B.O.P.V. Nº 12
de 19 de enero de 2009)

**KATEGORIA: FAK. ESP. EPIDEMIOLOGIA
KLINIKOKO MEDIKUA**

**CATEGORÍA: FAC. ESP. MEDICO EPIDEMIOLOGIA
CLINICA**

**Proba eguna / Fecha prueba:
2009ko urriaren 17 / 17 de octubre de 2009**

2. ariketa / 2º ejercicio

Escoja uno de los dos casos propuestos para su desarrollo

Caso Practico nº 1

En el departamento de Epidemiología Clínica tenéis un grupo de formación en MBE, el coordinador quiere organizar la semana que viene una sesión de razonamiento clínico sobre la prevención de la enfermedad coronaria y os entrega unos artículos interesantes que ha seleccionado con el objetivo de que hagáis una evaluación crítica de su calidad científica.

A ti te ha tocado un artículo de una revisión sistemática titulado **“Metaanálisis de la evidencia científica sobre la utilidad de la toma esporádica de ácido acetilsalicílico en la prevención de enfermedad coronaria”** de Medicina Clínica.

Para que puedas presentar tus conclusiones ante el grupo, tendrás que “trabajar” antes el artículo. Por esto, el objetivo de este caso práctico consiste en que respondas por escrito a las siguientes preguntas argumentando al máximo tus respuestas.

- ¿El tema de la revisión estuvo claramente definido?
- ¿Los criterios empleados para la selección de artículos: fueron adecuados?
- ¿Se incluyeron todos los estudios relevantes e importantes?
- ¿Se evaluó la calidad de los estudios incluidos?
- Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado combinado, ¿era razonable hacer esto?
- ¿Cuáles fueron los resultados globales de la revisión?
- ¿Fueron precisos los resultados?

Caso Practico nº 2

Le presentamos parte de un protocolo de un proyecto de investigación correspondiente a la sección de Metodología. Usted como epidemiólogo clínico del centro desde donde se va a presentar el presente proyecto debería contestar a una serie de preguntas que le plantea el investigador principal. Por razones prácticas se ha reducido el protocolo, a los aspectos más relacionados con las preguntas planteadas, presentando solamente un objetivo. Las preguntas se encuentran al final del texto.

TITULO: Creación y validación de escalas de predicción de mortalidad para pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca.

OBJETIVO

Desarrollar y validar unas escalas pronósticas de valoración de mortalidad en pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca (IC).

DISEÑO

Estudio multicéntrico, observacional de cohortes prospectivo. La cohorte estará compuesta por los pacientes que ingresen en los servicios de cardiología o medicina interna de los hospitales que participarán en este estudio por una insuficiencia cardíaca y a los que se seguirá por un período de 1 año. Se desarrollará en tres Comunidades Autónomas diferentes (A, B y C). Dadas las características de los hospitales participantes se asume que todos los pacientes que presenten una IC serán ingresados en dichos hospitales.

SUJETOS

En este estudio se contarán episodios de ingreso, es decir aunque un paciente puede acudir más de una vez durante el periodo de estudio, únicamente podrá incluirse la primera vez que acuda al Servicio participante por patología conocida o como primer episodio de enfermedad.

Criterios de selección.

Se incluirá el primer episodio de pacientes con ingreso en planta por IC en los servicios de cardiología o medicina interna de los centros participantes durante el periodo de estudio. Se calcula que incluiremos en los 6 centros participantes un total de 1200 pacientes en total.

Criterios de inclusión:

- pacientes que cumplan los criterios de Framingham. Se han de cumplir 2 mayores o uno mayor y dos menores.
- pacientes con primer episodio de IC en el tiempo de estudio, con diagnóstico primario de insuficiencia cardiaca (código CIE-9-MC: 428) ingresados en el servicio de cardiología o de medicina interna de los Hospitales participantes.
- pacientes mayores de 18 años.
- pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca, de al menos 4 semanas de evolución
- pacientes que acepten participar en el estudio

Criterios de exclusión:

- pacientes que desarrollen episodio de insuficiencia cardiaca durante el ingreso, si han ingresado por otra causa.
- pacientes trasladados desde otros centros sanitarios, ya que pueden faltar datos del ingreso.
- creatinina sérica ≥ 265 micromoles/L.
- potasio sérico $\geq 5,5$ mmol/L.
- Infarto de miocardio o accidente cerebrovascular en las 4 semanas anteriores al ingreso
- pacientes que no deseen participar.

Pérdidas: se consideran pérdidas todos aquellos pacientes que ya sea durante el ingreso o durante el seguimiento hospitalario o a domicilio, se pierdan variables fundamentales para el estudio, tales como aquellas que se consideraran para la realización de la escala o la variable de resultado, mortalidad. Estimamos las pérdidas en un 15%

Cálculo del tamaño muestral. Dado el periodo de reclutamiento del estudio y el número de hospitales participantes, esperamos contar con al menos 150 eventos de interés para la muestra de derivación y otros 150 para la muestra de validación. Para conseguirlo necesitaremos reclutar aproximadamente unos 1200 pacientes, dada la tasa de mortalidad de la enfermedad, calculada en un 25% y teniendo en cuenta las pérdidas que se produzcan.

VARIABLES A RECOGER EN EL ESTUDIO

- Las variables a recoger en el ingreso y seguimiento de cada paciente y que podrían conformar nuestra escala son:
- Sociodemográficas: edad (años), sexo (hombre/mujer), altura (cm), peso (kgr) -IMC-, tabaquismo (actual/exfumador/nofumador)
 - Exploración: pulso (pulsaciones por minuto), tensión sistólica y diastólica (mmmHg), fracción de eyección (%), tiempo desde el diagnóstico de IC (meses), Clasificación de la New York Heart Association (I-IV en %), alteraciones electrocardiográficas (fibrilación-fluter auricular/bloqueos de rama, onda Q patológica, hipertrofia ventricular dcha), función ventricular izda (ecocardiografía, angiografía o cateterización), cardiomegalia en Rx (ratio cardio-torácico ≥ 0.5 en %)
 - Causa de la IC: clasificadas como isquémica, hipertensa (ambas son las más frecuentes) u otras.
 - Comorbilidades: índice de Charlson
 - Historia clínica: hospitalización previa por IC (sí/no y cuando ha ocurrido), medicación cardiológica al ingreso y al alta. Fecha de ingreso, fecha de alta, fecha de reingreso y fecha de muerte del paciente (el lugar más frecuente de fallecimiento de éstos pacientes es el hospital). Ésta última se podrá recoger de otras fuentes.
 - Laboratorio: hemoglobina, creatinina, péptido natriurético tipo b, glucemia, sodio, potasio, urea, serie roja y blanca.
 - Cuestionarios de calidad de vida relacionada con la salud. Se utilizará el Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLWHFQ)

Las variables de resultado serán:

- Mortalidad por IC hasta el primer año tras el ingreso (SI/NO)

RECOGIDA DE DATOS

A) Reclutamiento de pacientes: personal entrenado reclutará prospectivamente en cada centro los episodios de ingreso por IC que cumplan todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión. Se recogerán los datos a través de hojas de recogida de datos específicas para este estudio mediante revisión de la historia clínica y por parte del paciente la cumplimentación del cuestionario de calidad de vida relacionada con la salud (MLWHFQ). Se informará al paciente de su participación en el estudio y se le pedirá su consentimiento.

B) Seguimiento de los pacientes: Desde el momento del ingreso se hará un seguimiento de un año a los pacientes incluidos en la fase anterior. Se registrarán las variables de resultado descritas: los reingresos por el mismo motivo a 30-90 días que se produzcan así como la mortalidad por IC a 90 días y al de 1 año.

A todos los pacientes se les informará de los objetivos del estudio y se solicitará su consentimiento para participar informándole de que la participación es voluntaria y que su no participación no afectará a la calidad de cuidados que vaya a recibir.

Se establecerán diferentes medidas para el aseguramiento y control de la calidad en la recogida y manipulación de los datos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos descriptivos del estudio se presentarán en forma de tablas de frecuencia y porcentajes para las variables cualitativas, y mediante la media, mediana, desviación estándar y rango para las variables continuas. Se compararán las características sociodemográficas y clínicas entre los pacientes con datos completos y los que no los tengan, mediante la prueba de Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher en el caso de variables cualitativas y si son cuantitativas la prueba de la t de Student o prueba no paramétrica de Wilcoxon.

La muestra se dividirá en submuestras de la siguiente manera:

- (a) Se considerarán los pacientes de los hospitales de la zona geográfica A y B. Ésta submuestra global se dividirá a su vez al azar en dos grupos.
- (b) Se considerarán los pacientes de los hospitales de la zona geográfica C para otra submuestra.

Regla de predicción.

- 1) Creación del modelo predictivo en una submuestra del anteriormente citado grupo (a).
- 2) Validación del modelo predictivo. Una vez desarrollado el modelo predictivo y la escala, ésta se validará adecuadamente.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Como todo estudio de diseño prospectivo, la principal limitación son las pérdidas que puedan presentarse desde el inicio del reclutamiento hasta finalizar el seguimiento de los pacientes. Es posible que algún factor pronóstico pueda quedar fuera de la regla de predicción, pero el objetivo es elaborar una regla que sea fácilmente manejable por los clínicos. Este hecho nos dice que no se deberían incluir más allá de 5-7 variables en el modelo.

PREGUNTAS

- ¿Cómo podemos mejorar el apartado de cálculo del tamaño muestral?
- ¿Qué tipo de medidas se pueden establecer para el aseguramiento y control de calidad en la recogida y manipulación de los datos?
- Teniendo en cuenta que se trata de crear un modelo predictivo ¿Qué técnicas estadísticas emplearía para la derivación del modelo? Descríbalas brevemente.
- Teniendo en cuenta que se trata de crear un modelo predictivo ¿Qué tipos de validación deberíamos utilizar? Describa las opciones mencionadas.

Metaanálisis de la evidencia científica sobre la utilidad de la toma esporádica de ácido acetilsalicílico en la prevención de enfermedad coronaria



Gloria Pueyo, Roberto Elosua^a y Jaume Marrugat^b

Química Farmacéutica Bayer S.A. Barcelona. ^aUnidad de Lípidos y Epidemiología Cardiovascular. Instituto Municipal de Investigación Médica. Barcelona. ^bFacultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona.

FUNDAMENTO: El presente estudio tiene como objetivo establecer si la toma esporádica de ácido acetilsalicílico (AAS) presenta un efecto protector de la aparición o de atenuación de manifestaciones de la enfermedad coronaria mediante un metaanálisis de la evidencia encontrada en la bibliografía científica.

MÉTODOS: El análisis realizado se basó en los artículos hallados mediante una estrategia muy sensible y poco específica en EMBASE, MEDLINE y la Cochrane Library cuyo rigor científico se evaluó posteriormente. Se buscaron artículos originales con diseños de estudio de ensayo clínico, de cohortes, de casos y controles o transversales en los que se pudiera evaluar el efecto mediante *odds ratio* (OR).

RESULTADOS: El metaanálisis mostró un efecto protector de la toma esporádica de AAS en la prevención del infarto agudo de miocardio (OR para efectos fijos = 0,75; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,63-0,88; $p < 0,0006$) en los varones, en la prevención de la mortalidad cardiovascular (OR para efectos fijos = 0,61; IC del 95%, 0,59-0,64; $p < 0,0001$), si bien se halló un cierto riesgo de mortalidad general en los grupos que tomaron el fármaco (OR = 1,20; IC del 95%, 1,05-1,38; $p < 0,0067$). Debido al bajo número de estudios y a la heterogeneidad de resultados, ninguno de estos resultados fue significativo al usar un modelo de efectos aleatorios. El AAS también contribuyó a la atenuación del síndrome coronario agudo (OR para efectos fijos = 0,34; IC del 95%, 0,26-0,45; $p < 0,0001$). Este último efecto se mantuvo en el análisis de efectos aleatorios.

CONCLUSIONES: Los resultados de este metaanálisis indican que la toma esporádica de AAS puede tener un efecto protector, especialmente en los varones, y atenuante del infarto agudo de miocardio, así como un papel en la prevención de la mortalidad cardiovascular pero no en la global. Está justificado planear nuevos estudios para confirmar estos efectos.

Palabras clave: Metaanálisis. Infarto de miocardio. Cardiopatía isquémica. Prevención.

Meta-analysis of the scientific evidence on the usefulness of sporadic intake of acetylsalicylic acid in the prevention of coronary heart disease

BACKGROUND: The present study was aimed at determining whether the sporadic intake of acetylsalicylic acid (ASA) shows a protective effect on the appearance or attenuation of coronary disease events.

METHODS: The analysis was based on articles found in EMBASE, MEDLINE and the Cochrane Library. Scientific rigour was further assessed. We looked for original articles with clinical trial, cohorts, and case-control or cross-sectional study designs, where the effect could be assessed by the odds ratio (OR).

RESULTS: A meta-analysis showed a protective effect of sporadic ASA intake on the prevention of acute myocardial infarction (OR for fixed effects = 0.75, CI 95%, 0.63-0.88, $p < 0.0006$), which was more important in men than in women, and on the prevention of cardiovascular mortality (OR for fixed effects = 0.61, CI 95%, 0.59-0.64, $p < 0.0001$). However, overall mortality was found to be higher in those groups receiving the drug (OR for fixed effects = 1.20, CI 95%, 1.05-1.37, $p = 0.0067$). None of these effects was significant when performing a random effect analysis. ASA also attenuated acute coronary syndromes (OR for fixed effects = 0.34, CI 95%, 0.26-0.45, $p < 0.0001$).

CONCLUSIONS: These results suggest that the sporadic intake of ASA may have a protective -particularly in men- and attenuating effect on acute myocardial infarction. In addition to playing a role in preventing cardiovascular mortality but not overall mortality. Further studies to confirm these effects are warranted.

Key words: Meta-analysis. Heart attack. Ischemic disease. Prevention.

Correspondencia: Dr. J. Marrugat.
Unitat de Lípidos i Epidemiologia Cardiovascular.
Institut Municipal d'Investigació Mèdica.
Dr. Aiguader, 80. 08003 Barcelona.
Correo electrónico: jmarrugat@imim.es

Recibido el 25-4-2001; aceptado para su publicación el 8-11-2001.

El posible papel del ácido acetilsalicílico (AAS) en la reducción del riesgo de enfermedad coronaria ha sido reconocido en época muy reciente. Tal posibilidad deriva de la capacidad que tiene el AAS a dosis bajas para inhibir completamente las enzimas plaquetarias dependientes de la ciclooxigenasa, hecho que resulta finalmente en la inhibición de la agregación plaquetaria¹. Esta capacidad antiagregante plaquetaria del AAS ha demostrado su utilidad en la prevención primaria y secundaria de la cardiopatía isquémica en ensayos clínicos²⁻¹⁰.

Existen sospechas fundadas en el tiempo de vida media y en la duración del efecto antiagregante del AAS de que su toma esporádica, por razones ajenas a la enfermedad cardiovascular, puede reducir el riesgo de aparición o atenuar la expresión de la enfermedad coronaria^{11,12}.

La presente revisión sistemática de la bibliografía tiene como objetivo establecer si la toma esporádica de AAS presenta un efecto protector de la aparición o de atenuación de manifestaciones de la enfermedad coronaria.

Métodos

Búsqueda de estudios

El análisis realizado se basó en los artículos hallados en EMBASE (de 1988 a abril de 1999), MEDLINE (de 1956 a mayo de 2000) y en la Cochrane Library (hasta enero de 2000). La estrategia de búsqueda utilizada se recoge en la tabla 1. Se diseñó una estrategia de búsqueda extremadamente sensible y muy poco específica que produjo 661 citas en lengua inglesa, francesa y española. Se consideró la toma esporádica de AAS en la acepción más amplia del término: toma con una frecuencia distinta de la diaria. Por tal motivo, se pudo incluir en la búsqueda algunos ensayos clínicos que utilizaron AAS en días alternos.

Criterios de inclusión/exclusión

El tipo de efecto estudiado es difícil de evaluar mediante un ensayo clínico. No obstante, se seleccionaron algunos ensayos clínicos que no administraron AAS de forma diaria a los sujetos participantes y/o que tuvieron tasas de cumplimiento erráticas. Se buscaron artículos originales con diseños de estudio de ensayo clínico, de cohortes, de casos y controles o transversales en los que se pudiera evaluar el efecto mediante un riesgo relativo (RR) o una *odds ratio* (OR) a partir de los efectivos. Se decidió utilizar índices de calidad de los estudios como un criterio de inclusión para el posterior metaanálisis¹³. Para ello, el rigor científico de cada referencia se clasificó según

TABLA 1

Estrategia de búsqueda en bases de datos bibliográficas

Perfil de la búsqueda	Referencias halladas
1 Acetylsalicylic acid/ad. dt. it. em. ct. th. do (Drug administration, Drug Therapy, Drug Interaction, Drug Comparison, Clinical Trial, Diagnosis, Therapy, Drug Dose)	16.807
2 Coronary artery disease/ep. dm. si. dt. ep. th (Prevention, Disease Management, Side Effect, Drug Therapy, Epidemiology, Therapy)	5.724
3 1 and 2	561

TABLA 2

Clasificación de la evidencia científica según el rigor científico¹²

1. Ensayo controlado y aleatorio con muestra grande
2. Ensayo controlado y aleatorio con muestra pequeña
3. Ensayo no aleatorio con controles coincidentes en el tiempo
4. Ensayo no aleatorio con controles históricos
5. Estudio de cohorte
6. Estudio de casos y controles
7. Estudios transversales
8. Bases de datos o registros de vigilancia epidemiológica
9. Serie consecutiva de casos
10. Notificación de un caso aislado (anécdota)

De rigor máximo (1) a rigor mínimo (10).

la escala propuesta por The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care¹² (tabla 2); solo se incluyeron en el metaanálisis los artículos que obtuvieron una puntuación de 1 a 6.

Dos expertos revisaron los títulos y resúmenes de las 561 citas inicialmente identificadas. Se examinó la bibliografía de las revisiones encontradas, lo que permitió seleccionar 7 referencias más. Después de esta revisión quedaron 50 citas preseleccionadas como posibles elegibles. Los mismos revisores examinaron con detenimiento las separatas obtenidas. Las discrepancias sobre si debían o no ser seleccionadas se resolvieron por discusión entre ambos.

Acontecimientos clínicos de interés

Las seis referencias finalmente seleccionadas se clasificaron en 4 tipos de evaluación de resultados dado que algunas de ellas incluían más de una evaluación: a) prevención del infarto agudo de miocardio (IAM); b) prevención de la mortalidad cardiovascular; c)

prevención de la mortalidad total; y d) atenuación del síndrome coronario agudo.

Análisis estadístico

El análisis de la reducción de la tasa de acontecimientos coronarios (IAM, angina de pecho, mortalidad cardiovascular y mortalidad global) entre sujetos expuestos al tratamiento esporádico con AAS y sujetos no expuestos se planteó como un metaanálisis. Para cada estudio seleccionado, se registraron las tasas de acontecimientos coronarios totales observadas en el grupo de sujetos expuestos a tratamiento esporádico con AAS así como en el no expuesto. En cada estudio se calculó la OR ponderada en referencia al grupo de tratamiento con los respectivos intervalos de confianza (IC) del 95%. Con el fin de obtener para cada uno de las hipótesis contrastadas una estimación de la OR ponderada con los respectivos IC del 95%, se aplicó en cada metaanálisis el método de Mantel-Haenszel para datos estratificados, con las dos asunciones clásicas: de efectos fijos y de efectos aleatorios^{13,14}. El IC del 95% para cada OR se calculó aplicando el método de Robins, Greenland y Breslow^{15,16}. Se ha contrastado la heterogeneidad de los estudios mediante el método de DerSimonian¹⁷. Para el análisis de se ha utilizado el programa RevMan la *Cochrane Collaboration*¹⁸.

Resultados

Se revisaron los títulos y resúmenes de las 661 citas identificadas inicialmente. El examen de la bibliografía de los artículos de revisión hallados en la búsqueda inicial permitió seleccionar otras 7 nuevas referencias, aunque tras esta revisión quedaron 50 citas preseleccionadas como posibles elegibles para el análisis final. Tras la obtención y revisión profun-

da de dichos 50 artículos, se descartaron 44 por tratarse, en su mayoría, de revisiones del uso de AAS en prevención primaria y secundaria de cardiopatía isquémica o de modelos animales. En la tabla 3 se presentan las características de los 6 estudios seleccionados finalmente¹⁹⁻²⁴.

Infarto agudo de miocardio

El análisis del efecto del AAS tomado esporádicamente frente a la ausencia de toma en la prevención del IAM se realizó utilizando las dos únicas referencias que abordaban este acontecimiento^{19,20}. La primera es un ensayo clínico (Physician's Health Study)¹⁹ llevado a cabo en varones a los que se administró AAS a días alternos; la segunda es un estudio de cohorte (participantes en el Nurses Health Study)²⁰ efectuado en mujeres a las que se preguntaba por el uso semanal de AAS. De las varias dosis posibles, se seleccionó el uso de 1 a 6 dosis de AAS por semana frente a ninguna. Existió un grupo de más de 6 unidades de AAS a la semana que fue descartado del análisis por alejarse del criterio de toma esporádica. En la tabla 4 se recogen los resultados parciales de cada estudio, así como los resultados del metaanálisis, incluyendo el análisis de la OR ponderada. Mientras parece que en varones existe un efecto (evidencia tipo 1), en mujeres no se observó efecto (evidencia tipo 5). El metaanálisis presentó una OR protectora estadísticamente significativa para el análisis de efectos fijos que se perdía en el de efectos aleatorios (nivel de evidencia 1 y 5).

Prevención de la mortalidad cardiovascular

El análisis del efecto del AAS tomado esporádicamente frente a la ausencia de toma en la prevención de la mortalidad

TABLA 3

Características de los 6 estudios seleccionados para el metaanálisis del efecto de la toma esporádica de ácido acetilsalicílico (AAS) en la prevención y/o atenuación de acontecimientos cardiovasculares

Referencia	Media de edad (años)	Proporción de mujeres (%)	Diseño	Seguimiento (años)	Dosis AAS	Pacientes	Acontecimientos coronarios
Physicians' Health Study ¹⁹	54	0	Ensayo clínico	5	325 mg/48 h	11.037 (AAS) 11.034 (No AAS)	IAM 139 (AAS) 239 (no AAS) Mortalidad CV 81 (AAS) 83 (no AAS) Mortalidad total 217 (AAS) 227 (no AAS)
Manson et al ²⁰	46	100	Cohorte	6	1-6 cp./semana	22.698 (AAS) 52.630 (no AAS)	IAM 80 (AAS) 157 (no AAS) Mortalidad CV 35 (AAS) 62 (no AAS) Mortalidad total 190 (AAS) 292 (no AAS)
Hammond y Garfunkel ²¹	> 35	54	Cohorte	6	De vez en cuando	697.111 (AAS) 114.291 (no AAS)	Mortalidad CV 8.265 (AAS) Mortalidad CV 2.329 (no AAS)
Hennekens et al ²²	ND	50	Casos y controles	—	4 días/semana	568 (AAS) 568 (no AAS)	Mortalidad CV 154 (AAS) Mortalidad CV 152 (no AAS)
García-Dorado et al ²³	63	25	Casos y controles	—	≥ 500 mg/semana	214 (AAS) 325 (no AAS)	IAM frente a angina 52 (AAS) 175 (no AAS)
García-Dorado et al ²⁴	63	25	Casos y controles	—	≥ 500 mg/semana	261 (AAS) 272 (no AAS)	IAM frente a angina 59 (AAS) 110 (no AAS)

Cp.: comprimidos; CV: cardiovascular; IAM: infarto agudo de miocardio; ND: no disponible.

TABLA 4

Metaanálisis de la evidencia científica sobre el ácido acetilsalicílico (AAS) tomado esporádicamente frente a la ausencia de toma en la prevención del infarto agudo de miocardio independientemente de su gravedad

Estudio	OR AAS frente a no AAS (IC del 95%)	p (de la OR)
Physician's Health Study ¹⁹	0,58 (0,47-0,72)	< 0,0001
Manson et al ²⁰	1,18 (0,90-1,55)	NS
OR para efectos fijos	0,75 (0,64-0,88)	0,0006
OR para efectos aleatorios*	0,82 (0,41-1,65)	NS

NS: estadísticamente no significativo; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza. *Prueba de heterogeneidad: p < 0,0001.

TABLA 5

Metaanálisis de la evidencia científica sobre el ácido acetilsalicílico (AAS) tomado esporádicamente frente a la ausencia de toma en la prevención de la mortalidad cardiovascular

Estudio	OR AAS frente a no AAS (IC del 95%)	p (de la OR)
Physicians' Health Study ¹⁹	0,98 (0,72-1,32)	NS
Manson et al ²⁰	1,25 (0,89-2,03)	NS
Hammond y Garfunkel ²¹	0,58 (0,56-0,61)	< 0,0001
Hennekens et al ²²	0,60 (0,57-0,62)	< 0,0001
OR para efectos fijos	0,61 (0,59-0,64)	< 0,0001
OR para efectos aleatorios*	0,75 (0,54-1,03)	0,08

NS: estadísticamente no significativo; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza. *Prueba de heterogeneidad: p < 0,0001.

TABLA 6

Metaanálisis de la evidencia científica sobre ácido acetilsalicílico (AAS) tomado esporádicamente frente a la ausencia de toma en la prevención de la mortalidad total

Estudio	OR AAS frente a no AAS (IC del 95%)	p
Physicians' Health Study ¹⁹	0,95 (0,79-1,16)	NS
Manson et al ²⁰	1,51 (1,25-1,82)	< 0,0001
OR para efectos fijos	1,20 (1,05-1,37)	0,006
OR para efectos aleatorios*	1,20 (0,77-1,69)	NS

NS: estadísticamente no significativo; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza. *Prueba de heterogeneidad: p < 0,0001.

cardiovascular se realizó basándose en 4 referencias seleccionadas¹⁹⁻²². Las características de los dos primeros estudios se hallan descritas en el anterior apartado^{19,20}. Los otros dos son un estudio de cohorte²¹ y un estudio de casos y controles²². Los resultados fueron variables mientras que la dimensión del estudio de cohorte de Hammond y Garfinkel²¹ (nivel de evidencia 5) hizo que la OR para efectos fijos del metaanálisis fuera estadísticamente significativa para protección de muerte cardiovascular, si bien esta significación desapareció en el análisis para efectos aleatorios (tabla 5). Cabe destacar que el estudio con mayor nivel de evidencia (nivel 1)¹⁹ indicó ausencia de efecto.

Prevención de la mortalidad total

El análisis del efecto del AAS tomado esporádicamente frente a la ausencia de toma en la prevención de la mortalidad total o general se realizó basándose en dos referencias seleccionadas, ya descritas en apartados anteriores^{19,20}. En ambos estudios se observó un incremento de la mor-

talidad total significativo (nivel de evidencia 5) para el estudio de Manson et al²⁰ (tabla 6). La OR para efectos fijos obtenida con el metaanálisis fue significativa debido a la dimensión del mencionado estudio de cohorte; sin embargo, la OR para efectos aleatorios no alcanzó dicha significación. Cabe destacar que el estudio con mayor nivel de evidencia (nivel 1)¹⁹ mostró también ausencia de efecto en este tipo de acontecimientos.

Atenuación del síndrome coronario agudo

El análisis del efecto del AAS tomado esporádicamente frente a la ausencia de toma en la atenuación del síndrome coronario agudo se llevó a cabo basándose en dos referencias seleccionadas^{23,24}. Se trata de dos estudios de casos y controles, cuyos pacientes se solapan, ya que pertenecen seguramente al mismo estudio (coinciden varios autores) aunque el análisis es algo diferente según cada estudio publicado. De este modo, uno de los estudios ofrece un análisis dirigido a la hipótesis de que el AAS es un atenuador de la

expresión de la cardiopatía isquémica²³. En este caso, la hipótesis es que los pacientes que presentaron una angina de pecho tomaron con mayor frecuencia al menos 500 mg de AAS en la semana anterior a su acontecimiento coronario que los pacientes que tuvieron un IAM. Por tanto, se ha optado por utilizar los datos de esta publicación, ya que el número de pacientes es mayor y el análisis estaba ajustado. Este estudio aislado no es relevante para el objetivo fundamental de esta revisión sistemática, pero se ha incluido como complemento relevante para la hipótesis que manejamos. La OR con efectos fijos hallada fue de 0,28 (IC del 95%, 0,19-0,40) siendo estadísticamente significativa (p < 0,0001). La corrección de la OR para efectos aleatorios no modificó en este caso el efecto beneficioso.

Discusión

El beneficio clínico del AAS en la insuficiencia coronaria se ha verificado en la fase aguda del IAM y en la prevención secundaria con una reducción del riesgo de infarto recurrente del orden del 30%². Asimismo, al interferir con el proceso de trombosis, el AAS modifica la historia natural de la enfermedad coronaria al disminuir la frecuencia y la gravedad de los acontecimientos patológicos también en la prevención primaria^{6,20}. Existe un consenso relativo respecto a las dosis (habitualmente de 100 a 325 mg/día), pero hay menos consenso en cuanto a la frecuencia de las dosis, a menudo debido al riesgo de intolerancia gastrointestinal en pacientes sensibles aun con dosis bajas de AAS².

Los estudios utilizados para el presente metaanálisis de evidencia científica en cuanto al efecto protector o atenuante de la toma esporádica de AAS sobre enfermedades coronarias se obtuvieron tras una selección en el resultado de una búsqueda bibliográfica que fue diseñada para ser muy sensible y muy poco específica. Los artículos son escasos en número, pero presentan una gran heterogeneidad en cuanto a sexo, intervalos de edad, dosis y definición de «toma esporádica» de AAS (tabla 3). Como en la mayoría de los metaanálisis, existen probablemente factores desconocidos además de los descritos que pueden confundir el efecto del fármaco analizado. Se prefirió adoptar una definición amplia del término «toma esporádica» para poder analizar el máximo número de referencias bibliográficas posibles. En cuanto a las dosis utilizadas en los estudios, oscilaron entre 325 y 500 mg cuando fueron detalladas en el texto del artículo. La periodicidad también fue variable, decidiéndose aceptar la toma de AAS a días alternos dentro del único ensayo clínico analizado¹⁹. Algunos estudios presentaron análisis separados para dife-

rentes objetivos, hecho que permitió realizar los cálculos del metaanálisis. No obstante, los resultados obtenidos muestran algunos efectos protectores de la toma esporádica de AAS sobre las enfermedades cardiovasculares.

El metaanálisis de la toma esporádica de AAS frente a la ausencia de toma puso de manifiesto un efecto protector del AAS tomado esporádicamente sobre la aparición de IAM fatal o no, respecto a placebo¹⁹ o ausencia de toma²⁰. Este efecto era particularmente llamativo en los varones¹⁹. Probablemente este hecho pueda estar relacionado con la mayor incidencia de IAM en los varones que en las mujeres²⁵, que proporciona un riesgo atribuible mayor en los primeros y, por tanto, mayores posibilidades de prevención, y con la menor frecuencia de toma en las mujeres (1 a 6 dosis semanales en mujeres frente a días alternos en varones).

Asimismo se halló evidencia de atenuación del síndrome coronario agudo con tomas esporádicas de 500 mg de AAS previas a la expresión de la cardiopatía isquémica^{23,24}. El metaanálisis de la toma de AAS frente a la ausencia de toma puso también de manifiesto un efecto protector para las tasas de aparición de mortalidad cardiovascular en cuanto a la administración de AAS respecto a placebo¹⁹ o ausencia de toma^{20,22}.

El máximo efecto protector se obtuvo para la cardiopatía isquémica fatal o no a partir de los 50 años, tanto en varones como en mujeres^{19,20}. Este hecho se debe probablemente a que el máximo número de acontecimientos cardiovasculares se produce a partir de esta edad, mientras que los estudios disponibles no realizaron un seguimiento suficientemente largo para sujetos de menor edad. No obstante, el metaanálisis de la toma esporádica de AAS frente a la ausencia de toma puso de manifiesto un aumento del riesgo de mortalidad general con la administración de AAS respecto a placebo¹⁹ o en ausencia de toma²⁰.

Estos hallazgos apoyan el efecto observado en ensayos clínicos²⁻¹⁰ y las actuales recomendaciones internacionales sobre prevención primaria y secundaria de la cardiopatía isquémica²⁶.

El metaanálisis realizado indica que, a pesar de que existen pocos estudios en los que se pueda evaluar este efecto potencial del AAS, éste posee una cierta capacidad protectora y atenuante de la cardiopatía isquémica, en particular sobre el IAM y en varones, y a partir de los 50 años en ambos sexos. También hay evidencias de que existe una cierta prevención de la mortalidad cardiovascular pero no de la mortalidad general. El escaso número de estudios y la divergencia de resultados impide ser concluyente en el metaanálisis. Estos resultados indican que podría estar justificado organizar estudios dirigidos específicamente a analizar el posible beneficio clínico sobre la enfermedad cardiovascular del uso esporádico del AAS en subgrupos de población específicos.

Agradecimientos

Los autores agradecen a Vicente Alfaro (Biomedical Systems Group) su ayuda como *medical writer* en la redacción del manuscrito.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Moncada S, Vane JR. Arachidonic acid metabolites and the interaction between platelets and blood-vessel walls. *N Engl J Med* 1979;300:1142-7.
2. Garnier LF. Aspirin in secondary prevention: from clinical studies to daily practice. *Ann Cardiol Angiol (Paris)* 1997;46:507-12.
3. Goodnight SH. Aspirin therapy for cardiovascular disease. *Curr Opin Hematol* 1995;3:555-60.
4. Gotto AM. Primary and secondary prevention of coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol* 1992;7:553-62.
5. Ishikawa K. Antiplatelet agents prevent cardiac events in patients with coronary artery disease. *Int Med* 1998;37:199-202.
6. Kapoor AS. Antiplatelet agents in coronary artery syndromes. *Drugs of Today* 1990;25:219-223.
7. Milani RV, Lavie CJ. Pharmacologic prevention of coronary artery disease: what do clinical trials show? *Postgrad Med* 1996;99:109-12,115-20.
8. Studnicki K. Recent advances in the prevention of coronary artery disease: focus on primary prevention. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 1998;3:77-83.
9. Tisciale JE. Antiplatelet therapy in coronary artery disease: review and update of efficacy studies. *Am J Health-Systm Pharmacy* 1998;55 (Suppl):S-16.
10. Vermeylen J. Clinical trials of primary and secondary prevention of thrombosis and restenosis. *Thromb Haemos* 1995;74:377-81.
11. Bye A, Lewis Y, O'Grady JO. Effect of a single oral dose of aspirin on the platelet aggregation response to arachidonic acid. *Br J Pharmacol* 1979;7:283-6.
12. Mousa SA, Forsythe CS, Bozarth M, Reilly TM. Effect of single oral dose of aspirin on human platelet functions and plasma plasminogen activator inhibitor-1. *Cardiology* 1993;83:367-73.
13. Jovell AJ, Navarro-Rubio D. Evaluación de la evidencia científica. *Med Clin (Barc)* 1993;105:740-3.
14. Goodman C. Literature searching and evidence interpretation for assessing health care practices. Stockholm: the Swedish Council on Technology Assessment in Health Care, 1993.
15. Pettiti DB. Meta-analysis, decision analysis and cost-effectiveness analysis (methods for quantitative synthesis in medicine). New York: Oxford University Press, 1994; p. 96-100.
16. Breslow NE, Day NE. Combination of results from a series of 2 x 2 tables: control of confounding. En: *Statistical methods in cancer research*, (vol 1): The analysis of case-control data. IARC Scientific Publications n. 32. Lyon: International Agency for Health Research on Cancer, 1980.
17. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clinical Trials* 1986;7:177-88.
18. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 4.1 for Windows. Oxford, England: The Cochrane Collaboration, 2000.
19. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing physician's health study. *N Engl J Med* 1989;321:129-35.
20. Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Rosner B, Speizer FE, et al. A prospective study of aspirin use and primary prevention of cardiovascular disease in women. *JAMA* 1991;265:521-7.
21. Hammond EC, Garfinkel L. Aspirin and coronary heart disease: findings of a prospective study. *BMJ* 1975;2:269-71.
22. Hennekens CH, Karisun LK, Rosner B. A case-control study of regular aspirin use and coronary deaths. *Circulation* 1978;58:35-8.
23. García-Dorado D, Theroux P, Tornes P, Sambola A, Oliveras J, Santos M, et al. Previous aspirin use may attenuate the severity of the manifestation of acute ischemic syndromes. *Circulation* 1995;92:1743-48.
24. García-Dorado D, Permeryer-Miralda G, Brotons C, Calvo F, Camprecios M, Oliveras J, et al. Attenuated severity of new acute ischemic events in patients with previous coronary heart disease receiving long-acting nitrates. *Clin Cardiol* 1999;22:303-8.
25. Pérez G, Pena A, Sala J, Rosel PN, Masia R, Marrugat J and the REGICOR Investigators. Acute myocardial infarction case fatality, incidence and mortality rates in a population registry in Girona, Spain, 1990-1992. *Int J Epidemiol* 1998;27:599-604.
26. Wood DA, DeBacker G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyörälä K on behalf of the task force. Prevention of coronary disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur Heart J* 1998;19:1434-503.