

Artículos Originales · Original Articles

# Estrategia para mejorar la seguridad en la prescripción de dosis altas de ácido acetilsalicílico en atención primaria

Strategy to Improve Safety in the Prescription of High Doses of Acetylsalicylic Acid in Primary Care

## Información

### Fechas:

Recibido: 08/11/2022

Aceptado: 24/05/2023

Publicado: 15/06/2023

### Correspondencia:

Eva Prieto Utiel

eva.prieto@salud.madrid.org

### Conflicto de intereses:

En esta publicación no se presentó ningún conflicto de interés.

### Financiación:

En esta publicación no ha recibido ninguna ayuda o financiación.

### Agradecimientos:

A todo el equipo del Servicio de Farmacia de la Dirección Asistencial Noroeste de Madrid y a Luisa Cabello de la Unidad de Docencia e Investigación por la ayuda en el análisis estadístico.

## Autorías

Eva Prieto Utiel<sup>1</sup>  0000-0002-8415-3623

Esther Trillo Gallo<sup>1</sup>  0009-0001-6604-7501

M<sup>a</sup> José Almodovar Carretón<sup>1</sup>  0000-0002-8679-9460

Blanca Basagoiti Carreño<sup>1</sup>  0000-0002-6292-5207

M Carmen Herrero Domínguez-Berrueta<sup>1</sup>  0000-0002-6208-5826

Ana Gangoso Feroso<sup>1</sup>  0000-0002-1030-2681

M<sup>a</sup> Luisa Ibarra Mira<sup>1</sup>  0000-0003-0743-7363

Ana Díez Alcántara<sup>1</sup>  0000-0002-8846-5421

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia de Atención Primaria. Dirección Asistencial Noroeste de Madrid (Majadahonda). Gerencia Asistencial de Atención Primaria. España.

### Contribución de autorías

Todas las personas firmantes han contribuido por igual en las siguientes tareas: la concepción, el diseño y en la adquisición de los datos; la redacción del texto y en las posibles revisiones; aprobación de la versión finalmente publicada. Además, Eva Prieto ha elaborado el análisis e interpretación de los datos del trabajo que ha dado como resultado este artículo.

### Cómo citar este trabajo

Prieto Utiel E, Trillo Gallo E, Almodovar Carretón MJ, Basagoiti Carreño B, Herrero Domínguez Berrueta MC, Gangoso Feroso A, Ibarra Mira ML, Díez Alcántara A. Estrategia para mejorar la seguridad en la prescripción de dosis altas de ácido acetilsalicílico en atención primaria. Pharm Care Esp. 2023;25(3):7-15.

## RESUMEN

**Objetivo:** Se planteó un estudio cuyo objetivo principal fue cuantificar el cambio en el número de pacientes con edad  $\geq 74$  años en tratamiento crónico con dosis altas de ácido acetilsalicílico (AAS) ( $> 150$  mg), después de una estrategia de intervención del farmacéutico de atención primaria (FAP).

**Método:** estudio transversal de intervención en pacientes  $\geq 74$  años con AAS  $> 150$  mg, dispensados en un periodo de 6 meses (enero-julio 2021), en 40 centros de salud.

**Resultados:** 731 pacientes  $\geq 74$  años con dosis altas de AAS (3,6%). 56,6% mujeres, edad media=85,0 años (IC 95% 84,6-85,5); media de años con AAS  $> 150$  mg = 6,5 (IC 95% 6,2-6,8). Se consiguió una reducción de la dosis en 394 pacientes (53,9%; IC 95% 50,2 -57,6). El número total de pacientes y porcentaje en el que la aceptación de la intervención fue mayor del 50% según el diagnóstico fue: insuficiencia venosa (n=8; 87,5%), enfermedad trombotica venosa (n=4; 75,0%), diagnóstico incierto (n=56; 69,6%), fibrilación auricular (n=25; 64,0%), prevención primaria de enfermedad cardiovascular (n=102; 62,7%), arteriopatía periférica (n=22; 54,5%) y accidente cerebrovascular (n= 362; 51,7%). Un 17,2% (IC 95% 14,57-20,17) no estaban en tratamiento concomitante con un IBP.

**Conclusiones:** a pesar de la evidencia científica, se siguen encontrando prescripciones de AAS a dosis altas en mayores, exponiéndoles a un mayor riesgo de hemorragias. Esta estrategia ha sido eficaz ya que ha permitido adecuar la dosis a más de la mitad de los pacientes. Los FAP pueden desempeñar una importante labor en la detección y resolución de potenciales reacciones adversas.

**Palabras clave:** ácido acetilsalicílico; criterios STOPP-START; farmacéutico de Atención Primaria.

## ABSTRACT

**Objective:** A study was proposed whose main objective was to evaluate the variation in the number of patients aged  $\geq 74$  years in chronic treatment with high doses of acetylsalicylic acid (ASA) ( $> 150$  mg), after a primary care pharmacist intervention strategy.

**Methods:** It was carried out a cross-sectional and interventional study in  $\geq 74$  years old patients treated with ASA  $> 150$  mg, dispensed in a period of 6 months (January-July 2021), in 40 health centers.

**Results:** the total number of patients was 731. 56.6% women, mean age=85.0 years (95% CI 84.6-85.5); mean years on treatment with ASA  $> 150$  mg = 6.5 (95% CI 6.2-6.8). A dose reduction was achieved in 394 patients (53.9%; 95% CI 50.2-57.6). The total number of patients and percentage in which the acceptance of the intervention was greater than 50% according to the diagnosis was: venous insufficiency (n=8; 87.5%), venous thrombotic disease (n=4; 75.0%), uncertain diagnosis (n=56; 69.6%), atrial fibrillation (n=25; 64.0%), primary prevention of cardiovascular disease (n=102; 62.7%), peripheral artery disease (n=22 54.5%), stroke (n= 362, 51.7%). 17.2% were not receiving concomitant treatment with a PPI. (IC)

**Conclusions:** despite of the scientific evidence, prescription of a high dose of ASA is still occurring in older patients, increasing bleeding risk without any benefit. This strategy was effective since ASA dose was adjusted in more than half of the affected patients. Primary Care Pharmacists can play an important role in the detection and resolution of potential adverse effects.

**Key Words:** acetylsalicylic acid; STOPP-START criteria; primary care pharmacist.

### Acrónimos:

**AAS:** Ácido Acetilsalicílico

**CIAS:** Código de Identificación de Área Sanitaria

**CIPA:** Código de Identificación Personal Autonómico

**DANO:** Dirección Asistencial Noroeste

**FAP:** Farmacéutico de Atención Primaria

**IBP:** Inhibidor de la Bomba de Protones

**MAP:** Médico de Atención Primaria

## Introducción

El tratamiento antiagregante con ácido acetilsalicílico (AAS) es el de elección en prevención secundaria en aquellos pacientes que han presentado eventos vasculares oclusivos previos. Sin embargo, el uso de AAS en prevención primaria ha sido motivo de controversia en los últimos años ya que el posible beneficio del tratamiento con AAS debe ser balanceado con el incremento del riesgo de efectos indeseados, sobre todo en los pacientes de edad avanzada; por tanto, es necesario encontrar un equilibrio en relación a la eficacia de la dosis antiagregante y los efectos adversos asociados al AAS.

En relación a la eficacia antiagregante, los distintos estudios no han demostrado diferencias en un amplio rango de dosis.

El metaanálisis del Antithrombotic Trialist's Collaboration (ATC)<sup>(1)</sup> actualizado en 2002, aporta nueva información a la publicada en 1994 con los primeros resultados de eficacia antiplaquetaria del AAS en la prevención vascular de eventos arteriales oclusivos (infarto de miocardio, ictus y enfermedad arterial periférica). En este estudio, además se analiza la eficacia a diferentes rangos de dosis y se concluye que dosis altas de 500-1500 mg al día no son más efectivas que dosis medias de 160-325 mg/día o dosis bajas de 75-150 mg/día de AAS.

Recientemente, se ha publicado el ensayo clínico Adaptable (Aspirin Dosing: a Patient-Centric Trial Assessing Benefits and Long-term Effectiveness)<sup>(2)</sup>. Se trata de un estudio randomizado abierto en el que se reclutaron 15.076 pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica que fueron randomizados a recibir 1:1 AAS 81 mg o 325 mg diariamente. El objetivo primario era evaluar la eficacia a través de una variable compuesta que incluía mortalidad por todas las causas, y hospitalización por infarto de miocardio o eventos vasculares cerebrales no fatales. Los resultados obtenidos fueron 3,6 eventos por 100 pacientes al año en el grupo que recibió AAS 81 mg diarios vs 2,9 eventos por 100 pacientes al año en el grupo AAS 325 mg diarios (HR 1,25 IC 95% 1,10-1,43), por tanto, se puede concluir que ambas dosis tienen una eficacia similar.

Por otro lado, los efectos adversos gastrointestinales asociados a la administración de AAS, se deben a la inhibición de la COX-1 en las células de la mucosa gástrica que disminuye la producción de prostaglandinas citoprotectoras. Esta inhibición es dosis dependiente, comenzando a apreciarse a partir de los 30 mg/día y llegando a una inhibición máxima en torno a los 1.300 mg/día<sup>(3)</sup>.

En el metaanálisis del Antithrombotic Trialist's Collaboration (ATC)<sup>(1)</sup> se analizó la incidencia de episodios hemorrágicos mayores o graves a nivel extracraneal, incluyendo principalmente sangrado digestivo y excluyendo el ictus hemorrágico. Los resultados de esta revisión mostraron que la incidencia es

similar con diferencias no significativas entre el rango de dosis de 75-325 mg diarios y dosis menores de 75 mg diarios (2,5 % vs 1,8%).

Sin embargo, otros estudios sí encuentran un riesgo dosis dependiente con AAS a dosis bajas<sup>(4,5)</sup> y lo cierto es que el AAS, al igual que la mayoría de los AINES presentan toxicidad gastrointestinal que incrementa al aumentar la dosis, por lo que la recomendación es utilizar la dosis mínima eficaz.

Respecto a la toxicidad gastrointestinal, en un ensayo clínico aleatorizado realizado en pacientes con antecedentes de hemorragia por úlcera péptica en tratamiento con AAS 100 mg diarios, se comparó la recurrencia de hemorragia, entre el grupo de pacientes que recibió IBP en relación al grupo que recibió placebo. En este estudio, los pacientes que recibían IBP mostraron una recurrencia del 1,6%, frente al 14,8% del grupo control ( $p=0,008$ )<sup>(6)</sup>.

También, en relación a las complicaciones gastrointestinales, se deben de tener en cuenta otros factores de riesgo, siendo la edad uno de los más relevantes, ya que en este grupo de población existe mayor prevalencia de enfermedades y administración concomitante de otros fármacos gastrolesivos.

En un metaanálisis se encontró que el riesgo de hemorragia digestiva alta en los pacientes que tomaban AAS era diferente según el grupo etario. El riesgo absoluto de complicaciones ulcerosas en pacientes menores de 50 años fue inferior al 0,5% anual, entre 70-79 años fue próximo al 4%, y en los pacientes mayores de 80 años, el 6%<sup>(7)</sup>.

Teniendo en cuenta los aspectos mencionados, los criterios STOPP-START, orientados a mejorar la prescripción de medicamentos en personas mayores, incluye como prescripción inapropiada el tratamiento crónico con dosis de AAS > 160 mg diarios, ya que se relacionan con un aumento del riesgo de sangrado sin mayor evidencia de eficacia<sup>(8)</sup>.

En relación a la seguridad en la utilización medicamentos en el ámbito de Atención Primaria, el estudio APEAS<sup>(9)</sup> destaca que en el 48,2% de los casos, los factores causales de los efectos adversos estaban relacionados con la medicación. En este estudio se concluye que la prevención de los efectos adversos en Atención Primaria se perfila como una estrategia prioritaria dado que el 70% son evitables, y son más evitables (80%) a medida que es mayor su gravedad.

En un artículo publicado por Hepler et al<sup>(10)</sup> se pone de manifiesto que la incidencia y el coste de la morbilidad relacionada con los medicamentos conducen a los farmacéuticos a realizar importantes cambios en sus actitudes adoptando una atención farmacéutica centrada en el paciente. Por este motivo, la orientación actual se dirige hacia la identificación, resolución y prevención de los problemas relacionados con los medicamentos con el objetivo de mejorar los resultados en salud de los pacientes.

En este contexto, se plantea este estudio con la finalidad de optimizar la utilización de la dosis antiagregante de AAS en pacientes mayores. El objetivo principal fue cuantificar el cambio en el número de pacientes con edad  $\geq 74$  años en tratamiento con AAS a dosis  $> 150$  mg, después de una estrategia de intervención realizada por el farmacéutico de atención primaria (FAP) para optimizar la utilización de la dosis antiagregante de AAS. Los objetivos secundarios consistieron en cuantificar el número total de pacientes y porcentaje en los que se aceptó la intervención, diagnóstico, media de años en tratamiento con AAS a dosis altas y número de pacientes sin tratamiento con un inhibidor de la bomba de protones (IBP) como gastroprotector.

## Métodos

Se realizó un estudio transversal de intervención en los 40 centros de salud de la Dirección Asistencial Noroeste (DANO) de Madrid

La intervención se dirigía a los médicos prescriptores de AP (MAP) de nuestra área de influencia, y consistía en identificar a aquellos pacientes en tratamiento con dosis altas de AAS. Posteriormente se contactaba por teléfono y/o correo electrónico con los MAP responsables para informarles de los pacientes de su cupo que estaban afectados, recordarles la evidencia científica y el criterio STOPP<sup>(8)</sup>, así como ofrecerles un consejo concreto de reducción dosis, de tal forma que pudiesen valorar disminuir la dosis del antiagregante.

### Selección de pacientes

La población de estudio fue extraída de la base de datos de explotación de dispensación de medicamentos a través de receta médica oficial, correspondiente a los centros de salud de la zona sanitaria de referencia, durante el periodo enero-junio 2021.

Esta información fue desglosada por edad, sexo, médico prescriptor, centro de salud y principio activo.

Las fuentes de información utilizadas fueron la historia clínica electrónica de Atención Primaria de la Comunidad de Madrid, y la historia clínica de Atención Hospitalaria cuando fuera necesario (si no se encuentra información suficiente en Atención Primaria).

### VARIABLES DE ESTUDIO

Principales: edad, sexo, diagnóstico asociado al tratamiento con AAS

Secundarias: prescripción concomitante de IBP, fecha de inicio y duración de tratamiento con AAS ( $>150$  mg).

## **Análisis estadístico**

Las variables cualitativas, se presentan con distribución de frecuencias, porcentajes e intervalos de confianza al 95%. Las variables cuantitativas se resumen con media, desviación estándar (DE), e intervalo de confianza al 95%, cuando las variables sigan una distribución normal. Se utiliza una base de datos en formato Excel para la recogida de información.

## **Aspectos éticos**

En las bases de datos no se incluyó información que pudiera identificar directa o indirectamente a los participantes en el estudio, para respetar las normas internacionales de protección de datos, así como la legislación española vigente (Ley Orgánica 3/2018 de 5 de diciembre de Protección de Datos Personales).

## **Resultados**

La información fue recopilada en agosto de 2021.

En nuestra área de influencia (1 millón de habitantes), el número de pacientes con dosis > 150 mg diarios con edad  $\geq 74$  años fue de 731 (3,6%), 56,6% mujeres y media de edad 85,0 años (IC 95% 84,6-85,5).

En cuanto a la variable principal del estudio, se consiguió reducir la dosis de AAS en 394 pacientes (53,9%; IC 95% 50,2 -57,6).

Con respecto al tipo de diagnóstico, el número total y porcentaje de pacientes en el que la aceptación de la intervención fue mayor del 50% fue: insuficiencia venosa (n=8; 87,5%), enfermedad trombotica venosa (n=4; 75,0%), diagnóstico incierto (n=56; 69,6%), fibrilación auricular (n=25; 64,0%), prevención primaria de enfermedad cardiovascular (n=102; 62,7%), arteriopatía periférica (n=22; 54,5%), accidente cerebrovascular (n= 362; 51,7%) (Ver información ampliada en Tabla 1).

En los pacientes con dosis de AAS > 150 mg, la duración media de tratamiento expresada en años, fue de 6,5 (IC 95% 6,2-6,8).

Con respecto al uso concomitante con un IBP como gastroprotector, se encontró que en un 17,2% (IC 95% 14,57-20,17) de los pacientes no estaba incluido en el tratamiento.

DIAGNÓSTICO	PACIENTES (N)	% ACEPTACIÓN DE LA INTERVENCIÓN
Insuficiencia venosa	8	87,5
Enfermedad trombótica venosa	4	75,0
Diagnóstico incierto	56	69,6
Fibrilación auricular	25	64,0
Prevención primaria	102	62,7
Arteriopatía periférica	22	54,5
Accidente cerebro-vascular	362	51,7
Enfermedad pequeño vaso	46	50,0
Cardiopatía isquémica	67	47,8
Angioplastia coronaria (STENT)	15	40,0
Isquemia ocular	18	27,8
By pass coronario	1	0
Síndrome antifosfolípido	3	0
Trombofilias	2	0

**Tabla 1.** Número total de pacientes mayores de 74 años con dosis altas de AAS y porcentaje de aceptación de la intervención

## Discusión

La evidencia científica avala el beneficio del tratamiento con AAS en la reducción de los eventos vasculares oclusivos a nivel arterial.

Además, distintas publicaciones han demostrado que no existen diferencias en la eficacia entre la utilización de dosis altas y bajas (75-150 mg) de AAS en prevención secundaria de enfermedad coronaria, arterial periférica y cerebrovascular<sup>(1)</sup>

El efecto beneficioso antiagregante puede asociarse a efectos adversos gastrointestinales dosis dependiente consecuencia de la inhibición de la COX-1. La toxicidad gastrointestinal es diversa, y abarca desde lesiones con poca repercusión clínica a otras más graves, como la hemorragia digestiva. La evidencia indica que en pacientes con dosis bajas de AAS y con factores de riesgo gastrointestinal, se podrían beneficiar de la asociación con un IBP para el tratamiento y la prevención de efectos adversos<sup>(11)</sup>.

En este sentido, existen estudios donde concluyen que los pacientes de edad avanzada que reciben AAS en bajas dosis tienen un riesgo absoluto aumentado para complicaciones gastrointestinales en comparación con los pacientes jóvenes, puesto que su riesgo basal está aumentado, ya que no sólo el aumento de riesgo se relaciona con la edad, sino también con la pluriopatología y administración concomitante de fármacos gastrolesivos (AINES, corticoides, anticoagulantes, etc)<sup>(12)</sup>.

En nuestro estudio encontramos que un 3,6% de los pacientes con edad  $\geq 74$  años (731 pacientes) estaban en tratamiento crónico con dosis altas de AAS durante un periodo prolongado de tiempo. Además, un 17,2% no presentaba

tratamiento concomitante con un IBP. Estos resultados muestran que existe un riesgo incrementado de efectos adversos hemorrágicos en esta población vulnerable.

Por otro lado, en relación a los diagnósticos, destaca que un porcentaje importante de aceptación de la intervención se realizó en aquellas patologías en la que la evidencia no está suficientemente sustentada. Si consideramos por volumen de pacientes que se vieron beneficiados por la intervención, el mayor número correspondió a aquellos con accidente cerebrovascular, dado que es un diagnóstico mayoritario de los pacientes en tratamiento con AAS.

Por último, se detectó un 13,9% de pacientes en los que el diagnóstico para el cuál se prescribió el antiagregante fue en prevención primaria; una de las limitaciones del estudio es que no se revisó la adecuación del tratamiento ni los factores de riesgo aterotrombótico concomitantes, aunque la relación beneficio/riesgo de AAS en prevención primaria parece ser menos favorable en ancianos<sup>(13)</sup>.

## Conclusiones

Los resultados de nuestro estudio muestran la eficacia de la estrategia, logrando reducir la dosis de AAS en un 53,9% de los pacientes afectados, lo que permite concluir que los FAP pueden desempeñar una importante labor en la detección precoz y resolución de reacciones adversas potenciales.

Si bien los resultados de la estrategia alcanzaron una reducción de dosis de más de la mitad de los pacientes y a pesar de la evidencia científica, se siguen encontrando prescripciones de dosis altas de AAS en personas mayores, durante un número considerable de años y en algunos casos, sin gastroprotección con un IBP y por tanto exponiendo a esta población vulnerable a un mayor riesgo de hemorragias.

Por último, sería conveniente promover una cultura de seguridad fomentando la importancia de la revisión y reevaluación periódica de los tratamientos entre los MAP y FAP.

## Bibliografía

1. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324:71–86
2. Jones WS, Mulder H, Wruck LM, Pencina MJ, Kripalani S, Muñoz D, et al. Comparative effectiveness of aspirin dosing in cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2021; 384(21):1981–90.
3. Lee M, Cryer B, Feldman M. Dose effects of aspirin on gastric prostaglandins and stomach mucosal injury. *Ann Intern Med*. 1994;120(3):184–9.

4. Weil J, Colin-Jones D, Langman M, Lawson D, Logan R, Murphy M, et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *BMJ*. 1995;310(6983):827–30.
5. Lanas A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, Gomollón F, Feu F, González-Pérez A, et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut*. 2006;55(12):1731–8.
6. Lai KC, Lam SK, Chu KM, Wong BCY, Hui WM, Hu WHC, et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N Engl J Med*. 2002;346(26):2033–8.
7. García Rodríguez LA, Hernández-Díaz S, de Abajo FJ. Association between aspirin and upper gastrointestinal complications: systematic review of epidemiologic studies: Review of aspirin and UGIC epidemiologic studies. *Br J Clin Pharmacol [Internet]*. 2001 [citado el 1 de agosto de 2022];52(5):563–71.
8. Denis O'Mahony (2020) STOPP/START criteria for potentially inappropriate medications/potential prescribing omissions in older people: origin and progress, *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2020; 13:1, 15-22, DOI: 10.1080/17512433.2020.1697676.
9. Aranaz-Andrés JM, Aibar C, Limón R, Mira JJ, Vitaller J, Agra Y, et al. A study of the prevalence of adverse events in primary healthcare in Spain. *Eur J Public Health*. 2012 [citado el 4 de agosto de 2022];22(6):921–5.
10. Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm*. 1990;47(3):533–43
11. Inhibidores de la bomba de protones (IBP): Recomendaciones de uso. *INFAC*; 2016:24(8).
12. Patrono C, García Rodríguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med*. 2005;353(22):2373–83.
13. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, et al. Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly. *N Engl J Med*. 2018; 379:1509.