



El medicamento

¿A qué hora debo tomar la aspirinita? ¿Acaso importa?

González Argüello, Ronald.

Departamento de Farmacología y Toxicología Clínica de la Escuela de Medicina de la Universidad de Costa Rica, San Pedro, San José, Costa Rica.

Resumen: ¿Puede tener la aspirina efectos antihipertensivos? ¿Son estos efectos dependientes de la hora de la toma de la aspirina? ¿Son importantes estos resultados? Revisamos tres estudios del grupo de trabajo del Dr. Hermida de España, sobre los potenciales efectos benéficos de reducir la presión sanguínea con el uso de aspirina en dosis bajas (100mg/día) y su relación con el ritmo circadiano de la presión arterial y la hora de la ingesta de la aspirina.

Palabras clave: aspirina, ritmo circadiano, presión sanguínea

Abstract: Could have the aspirin antihypertensive effects? Are these effects dependent on the time of taking of aspirin? Are these results important? We reviewed three papers of the Dr. Hermida's work group from Spain, on the potential beneficial effects to reduce the blood pressure with aspirin in low dose (100mg/day) and its relation with the circadian rhythm of the blood pressure and the hour of aspirin administration.

Keywords: aspirin, circadian rhythm, blood pressure

Recibido: Febrero 2009. Aceptado: Febrero 2009. Publicado: Marzo 2009.

Introducción

¿A qué hora del día se debe tomar la aspirinita de 100mg? Parece ser que si se toma en la noche, al acostarse, esta reduce la presión arterial a diferencia de si se toma en la mañana al despertarse. Interés, curiosidad y dudas han presentado los estudios del grupo español dirigidos por el Dr. Ramón Hermida del Laboratorio de Cronobiología y Bioingeniería de la Universidad de Vigo, Galicia, España. Los estudios del Dr. Hermida se han enfocado, desde hace años, en la cronobiología y la cronofarmacología. Tres de dichos estudios tienen como tema la cronofarmacología de la aspirina, referido a sus posibles efectos tiempo dependientes sobre la presión arterial:

- ◎ **1-Administration time dependent effects of aspirin on blood pressure in untreated hypertensive patients.** Hypertension 2003;41:1259-1267.[1]
- ◎ **2-Aspirin administred at bedtime, but not on awakening, has an effect on ambulatory blood pressure in Hypertensive Patients.** J Am Coll Cardiol 2005 Septiembre 20;46:975-983.[2]
- ◎ **3-Differing Administration Time-Dependent effects of aspirin on blood pressure in dipper and non dipper hypertensives.** Hypertension 2005 Octubre;46 {Part 2}.1060-1068 .[3]

La presión arterial tiene un patrón circadiano y en la noche tiende a disminuir. La reducción nocturna de la presión oscila entre 10-20% del promedio de la presión diurna [4]. A las personas cuya presión se reduce entre un 10-20%, en la noche, se les conoce como “dipper” y a las personas con un reducción menor al 10% se les llama “non dipper”.

Estudios clínicos

Características del primer estudio

El primer estudio es un trabajo prospectivo, abierto, randomizado y paralelo. Incluyó 100 pacientes, 34 hombres y 66 mujeres, con hipertensión leve sin tratamiento farmacológico por lo demás eran sanos. La edad promedio era de 42,5 años, pero oscilaba entre 23 y 79 años. Fueron excluidos pacientes con hipertensión secundaria, apnea obstructiva del sueño, contraindicaciones de la aspirina u otros trastornos cardiovasculares que no fueran hipertensión esencial. El estudio no indica en que época se realizó. El estudio tuvo una duración de tres meses y los pacientes fueron asignados a tres grupos diferentes: El grupo uno con solo recomendaciones higiénicas-dietéticas (RHD), que consistían en información sobre la dieta para controlar la hipertensión, restringir la ingesta de sodio y alcohol y hacer ejercicio regularmente. El grupo dos era con recomendaciones higiénicas-dietéticas y aspirina 100mg/día tomada al despertarse y el grupo tres con recomendaciones higiénicas-dietéticas y aspirina 100mg/día tomada al acostarse.

La cantidad de pacientes en el grupo uno (50 pacientes) duplicó la de los grupos dos (24 pacientes) y tres (26 pacientes). El control de la ingesta de las tabletas de aspirina se realizó contando las tabletas que tenía el paciente y por medio de entrevistas.

Resultados del estudio

Tabla 1. Valores de presión arterial antes y después del tratamiento con medida convencional de la presión usando esfigmomanómetro.

Presión arterial al inicio del tratamiento, medida con esfigmomanómetro			
	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
Presión arterial	RHD	RHD y aspirina al despertarse	RHD y aspirina al acostarse
Sistólica	143.1	144.2	146.6
Diastólica	84.2	86.0	85.5
Presión arterial al final del tratamiento, medida con esfigmomanómetro			
	RHD	RHD y aspirina al despertarse	RHD y aspirina al acostarse
Sistólica	141.4	142.3	141.7*
Diastólica	81.9	83.8	82.0*

*Diferencia significativa. RHD= recomendaciones higiénicas-dietéticas

La presión arterial se midió de la manera convencional, es decir, con un esfigmomanómetro y por 48 horas de forma ambulatoria (medida ambulatoria de la presión, MAP) antes y al final del

estudio. La actividad diaria de la mayoría de los pacientes se situaba entre las 8 am y las 11pm. La medida convencional de la presión se realizó antes de iniciar MAP y fue realizada por la misma persona. Las medidas de la MAP no se tomaron en cuenta para el análisis final si faltaban más del 30% de estas.

El cegamiento involucró al que media la presión de forma convencional y a los que realizaron la estadística. La medida de la MAP se inició entre las 10 am y el mediodía. La actividad del individuo durante la MAP fue medida mediante actigrafía de muñeca. No hubo diferencias significativas entre grupos con respecto a los datos demográficos. Al inicio del tratamiento no existía diferencia entre grupos con respecto a la presión arterial. Después de los tres meses no hay diferencias entre los grupos, pero si se compara el grupo de aspirina al acostarse, antes del tratamiento, con los resultados tres meses después, existen diferencias que son significativas. La sistólica se reduce en 4,9 mmHg y la diastólica en 3,5 mmHg. La presión arterial se redujo en el grupo RHD, después de tres meses y en el grupo RHD con aspirina al despertarse, pero no son estadísticamente significativas. Con respecto a la medida de la presión arterial por medios ambulatorios se observó que la presión sistólica disminuyó 6,2 mmHg y la diastólica 4,1 mmHg, pero solo en el grupo tomando aspirina al acostarse. En este grupo un 85% de los pacientes mostró reducción de la presión arterial y la misma disminuyó tanto de día como de noche, aunque de día parece ser mayor el efecto.

Comentarios

En este estudio llama la atención que antes y después del tratamiento no hubo cambios significativos con respecto al peso, índice de masa corporal, diámetro de cadera, cintura, sodio sérico, triglicéridos y colesterol por lo que se abre la duda con respecto a la validez y control en las medidas de las acciones tendientes a las modificaciones en el estilo de vida.

Los autores argumentan que la reducción de la presión en el grupo de aspirina al acostarse se puede deber a la acción tiempo preferencial sobre la síntesis de tromboxano (vasoconstrictor), puesto que no se observó ningún cambio significativo sobre la frecuencia cardíaca. Hay que recordar que este estudio indica que la reducción en la presión arterial, vista con la aspirina ingerida al acostarse, se mantuvo durante todo el día, 24 horas, y no solo en la noche.

Características del segundo estudio

El segundo estudio fue prospectivo, randomizado, abierto con punto final ciego y paralelo (PROBE) [5,6]. Se realizó con 328 voluntarios, que completaron el estudio, de ellos 113 hombres y 215 mujeres con un promedio de edad de 44 años (rango de 23 a 79 años). Los voluntarios fueron diagnosticados con hipertensión grado I, sistólica 140-159 mmHg y diastólica 90-99 mmHg. Fueron excluidos del estudio pacientes que fuman mucho (más 20 cigarrillos día), que toman mucho (más 80g al día), los que hacen mucho ejercicio, trabajadores con cambios de turno, pacientes con contraindicaciones al uso de aspirina, hipertensión grado 2

y 3, hipertensión secundaria, insuficiencia cardíaca, angina de pecho, nefropatía, retinopatía, infarto del miocardio, revascularización coronaria y accidente vascular cerebral. No se permitió el uso de antihipertensivos ni de ninguna otra medicación durante el estudio que duró tres meses. Se realizó monitoreo ambulatorio de la presión (MAP) durante 48 horas, antes y al final del estudio. Se definió los valores de hipertensión con MAP como sigue: Como promedio de 24 horas la presión debe ser superior a 130/80 mmHg, solo promedio diurno debe ser superior a 135/85 mmHg y solo promedio nocturno debe ser superior a 120/70 mmHg. Los pacientes se dividieron en tres grupos: uno con solo RHD, otro grupo con RHD y 100mg aspirina al despertarse y el tercero con RHD y 100mg aspirina al acostarse en una proporción 2:1:1. No hubo diferencias en cuanto a las características demográficas de los grupos. También se realizó medidas de presión arterial de forma convencional y la persona que las realizó no conocía a qué grupo estaban asignados los pacientes. No indica la época en que se realizó el estudio. La actividad diurna de los pacientes fue entre 8 am y 11pm y la medida de la MAP se inició entre las 10am y el medio día. Las medidas de la MAP no se tomaron en cuenta para análisis final si faltaban más del 30% de estas.

Resultados

Como se puede ver más adelante la presión sanguínea en el grupo RHD, se redujo, tanto la sistólica como la diastólica, pero no alcanzaron la significación estadística. En cuanto a los cambios de presión en el grupo consumiendo aspirina al despertarse,

tenemos que la presión más bien se incrementó durante las horas de la noche de forma significativa, la sistólica aumentó 3,4 mmHg y la diastólica 2,0 mmHg. En el grupo con aspirina al acostarse la presión sistólica disminuyó en 4,1mmHg y la diastólica en 3,1 mmHg.

Tabla 2. Valores de presión arterial antes y después del tratamiento. Medida convencional de la presión usando esfigmomanómetro en los tres grupos de estudio.

Presión arterial al inicio del tratamiento, medida con esfigmomanómetro			
	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
Presión arterial	RHD	RHD y aspirina al despertarse	RHD y aspirina al acostarse
Sistólica	146.8	146.2	147.2
Diastólica	85.1	84.4	85.9
Presión arterial al final del tratamiento, medida con esfigmomanómetro			
	RHD	RHD y aspirina al despertarse	RHD y aspirina al acostarse
Presión arterial	RHD	RHD y aspirina al despertarse	RHD y aspirina al acostarse
Sistólica	144.0	145.1	143.1*
Diastólica	83.2	83.4	82.8*

*Diferencia significativa

Con respecto a la medida de la presión de forma ambulatoria sólo el grupo con aspirina al acostarse mostró una disminución de la presión (promedio de 24h), tanto de la sistólica como de la diastólica en 6,8 y 4,6 mmHg respectivamente. El 87% de los

pacientes de este grupo tuvieron reducciones de la presión arterial.

Como en el estudio anterior no hubieron cambios significativos en: el peso, índice de masa corporal, diámetro de cadera, cintura, sodio sérico, potasio sérico, triglicéridos y colesterol.

Comentarios

En este estudio llama la atención el aumento de la presión arterial en el grupo tomando aspirina al levantarse. Es curioso que la presión aumentara significativamente, pero solo en las horas de la noche, se incrementó tanto la sistólica como la diastólica en 3,4 y 2,0 mmHg respectivamente. También conocemos de la existencia de varios estudios que nos indican que la aspirina en dosis bajas no afecta la presión arterial [7,8].

Características del tercer estudio

Fue un estudio randomizado, prospectivo, abierto, con punto final ciego y de grupos paralelos. El primero de los tres estudios que nos dice en que período se llevó a cabo, es este caso fue desde junio de 2003 hasta febrero de 2005 en el Hospital Universitario de Santiago de Compostela. Igual que los anteriores se llevó a cabo en pacientes hipertensos leves (140-159mmHg diastólica), no medicados. La cantidad total de pacientes fue de 257, de los cuales 98 fueron hombres y 159 mujeres, con un promedio de edad de 44,6 años y no indica los rangos de edad, como los otros dos estudios. Los criterios de exclusión son los mismos que en el estudio número dos. Durante el estudio, que duró tres meses, se prohibió el uso de cualquier medicamento a excepción de la

aspirina. En este caso los pacientes se dividieron en dos grupos, no tres, como en los estudios anteriores. Un grupo tomó aspirina, 100mg/día, al despertarse y otro tomó aspirina, 100mg/día, al acostarse. No hubo grupo con RHD, ni se implementaron en los grupos de estudio. Este estudio determinó la cantidad de pacientes "non-dipper", en el grupo con aspirina al levantarse fue de 36,5% y en el de aspirina al acostarse fue de 36,6%. También se realizó MAP por 48 horas antes y al final del estudio, además de actigrafía de muñeca. La medida de la presión con método convencional se realizó como en los otros dos estudios. Las características demográficas de los dos grupos no mostraron diferencias entre ellas. En esta ocasión no se determinó el nivel de sodio ni de potasio en suero u en orina.

Resultados

Después del tratamiento las características demográficas entre los grupos no cambiaron. Utilizando el método convencional de medir la presión, la sistólica disminuyó 5,2mmHg y la diastólica 2,4mmHg, pero únicamente en el grupo que tomó aspirina al acostarse. Utilizando la técnica de la medida ambulatoria de la presión, la sistólica se redujo en 7,2 mmHg y la diastólica en 4,9mmHg en una medida promedio de 24h, pero solo en el grupo tomando aspirina al acostarse. En el grupo tomando aspirina al acostarse el porcentaje de non-dipper pasó de 36,6% a 26,7%, pero no fue estadísticamente significativo, mientras que en el grupo que tomó aspirina al levantarse casi no

se modificó. Durante el día la presión se redujo más en los dipper, pero no fue significativo con respecto a los non-dipper. Durante la noche la presión se redujo el doble en los non-dipper en relación con los dipper.

Discusión general

La importancia de reducir la presión arterial no se discute. Sabemos que reducir la presión sistólica en 5mmHg reduce la mortalidad por accidentes vasculares cerebrales en 14%, por enfermedad coronaria en 9% y la mortalidad de cualquier causa en 7% [9]. Pero lo cierto es que nosotros no usamos la aspirina como antihipertensivo, ni está recomendado para ello.

Hay que tener claro lo que se quiere y lo que los estudios indican. ¿Cuál es la indicación de la aspirina? Es un antihipertensivo o se usa en profilaxis cardiovascular, lo segundo sería la respuesta correcta. Como antihipertensivos tengo una gran gama de medicamentos incluyendo diuréticos que son de elección. ¿Qué es lo que sucede? ¿Quiero cambiar los diuréticos, necesito otro fármaco antihipertensivo? La eficacia de la aspirina en profilaxis de patología cardiovasculares está ampliamente demostrada y eso es lo que yo quiero de ella [10,11]. ¿Es importante una reducción de 6-7mmHg en la presión sistólica? Claro que sí, pues se ha demostrado que una disminución de 5mmHg en la presión sistólica reduce la mortalidad por accidentes vasculares cerebrales (avc) en 14% y por enfermedad coronaria en 9% [9]. Una reducción de 7mmHg de presión sistólica reduce la mortalidad

por avc en más de 30% y la mortalidad cardiaca isquémica en casi un 20% [12]. En el estudio tres no se implementaron RHD en ningún grupo, no se indica el motivo de ello, pero conocemos de los estudios 1 y 2 que no producían ninguna variación en los parámetros estudiados en este tipo de investigaciones. Incluso en el grupo con aspirina al levantarse del estudio tres, se podría cuestionar que no se le ofreció ningún tratamiento cuando se sospecha que la aspirina tiene beneficio sólo cuando se administra al acostarse.

Aun desconocemos muchos aspectos sobre la seguridad de la aspirina con su efecto reductor de la presión arterial. ¿Qué sucedería si se le administrara a un dipper para reducirle aún más la presión? ¿Tendríamos lo que se conoce como “extreme dipper”? (reducción presión nocturna mayor a 20% con respecto a la presión diurna). Existe un estudio japonés que encontró que los pacientes extreme dipper tenían una mayor cantidad de infartos silentes (considerado predictor de avc) [13], detectados por resonancia magnética a consecuencia de una posible hipoperfusión [14].

Aun desconocemos muchos aspectos sobre la seguridad de la aspirina con su efecto reductor de la presión arterial.

¿Qué sucedería si se le administrara a un dipper para reducirle aún más la presión? ¿Tendríamos lo que se conoce como “extreme dipper”? (reducción presión nocturna mayor a 20% con respecto a la presión diurna).

Tabla #4 Cambio en la presión arterial (reducción) en mmHg cuando se toma aspirina al acostarse, según

el método utilizado para medir la presión arterial.

Estudio	Presión medida por esfigmomanómetro		Presión medida por método ambulatorio	
	PS	PD	PS	PD
Primer estudio	4.9	3.5	6.2	4.1
Segundo estudio	4.1	3.1	6.8	4.6
Tercer estudio	5.2	2.4	7.2	4.9

PS = presión sistólica, PD= presión diastólica.

Existe un estudio japonés que encontró que los pacientes extreme dipper tenían una mayor cantidad de infartos silentes (considerado predictor de avc) [13], detectados por resonancia magnética a consecuencia de una posible hipoperfusión [14].

Con respecto a la tolerabilidad y efectos adversos uno se pregunta si hubo efectos adversos asociados a la aspirina, pues ninguno de los estudios detallan los mismos. Tomar la aspirina en la noche se podría asociar a una mayor acidez gástrica e irritación, pues no existe ayuda del efecto buffer de los alimentos. En todos los estudios de Hermida se cita un trabajo publicado en 1987 (Chronobiol Int; 4:111-116), según el cual el tomar aspirina en la noche, en dosis de 1,3g se relaciona con menor cantidad de lesiones gástricas que tomándola en el día. Lo cierto es que en todos los estudios se valora el nivel de hemoglobina y nunca hubo ninguna diferencia después de tres meses. Aún sabemos que la gastrotoxicidad por aspirina es un elemento a tomar en cuenta, pues según sea la edad del

paciente, medicamentos concomitantes y otras patologías es un factor que incluso puede ser más trascendental que el beneficio derivado de la aspirina [15]. Sabemos que pacientes con edades entre 70 y 79 años que no toman AINES (otros que aspirina) y sin antecedentes de úlcera, que tienen riesgos de enfermedad coronaria a 10 años del 11%, los efectos adversos gastrointestinales (sangrados gastrointestinales incluyendo hemorragias y perforaciones) son mayores que los beneficios de protección cardiovascular que derivan de la aspirina [16].

No debemos olvidar para que usamos la aspirina. Esta no la usamos como antihipertensivo sino en profilaxis primaria y secundaria de patología cardiovascular. Los estudios no nos dice que pasa en el caso de tener al paciente hipertenso ya medicado con antihipertensivos y la adicionamos la aspirina. Igual bajará la presión o no tendrá ningún efecto. Recordemos que muchos de los que consumen aspirinita son diabéticos, pero estos fueron dejados por fuera en los estudios de Hermida, por lo que no tenemos datos para este grupo poblacional con respecto a la susodicha acción antihipertensiva de la aspirina. Tampoco tenemos datos en pacientes nefrópatas

o cardiópatas, pues fueron excluidos de los estudios. Son precisamente los pacientes no incluidos en los estudios de Hermida los que más se benefician de la profilaxis primaria y secundaria con aspirina en dosis bajas. Se requiere también una mayor diversidad poblacional para evaluar el impacto real del efecto de la aspirina.

Con respecto al estado de no dipper varios estudios indican que ser no dipper puede tener sus riesgos [17,18].

Si partimos del hecho de que la aspirina tiene una vida media muy corta como de 15-20 minutos y su metabolito activo, el ácido salicílico, tiene una vida media de unas tres horas [19], el comportamiento del efecto antihipertensivo de la aspirina, solo observado cuando se administra al acostarse, pero no cuando se administra al levantarse, y que se mantiene por 24 horas cuando se utiliza al acostarse, no deja de ser llamativo. ¿Cómo se mantiene un efecto por 24 horas con una sustancia de vida media corta? Puede ser un efecto irreversible como el efecto antiagregante plaquetario que tanto se utiliza, pero entonces porqué el efecto no dura 24h cuando la aspirina se utiliza al levantarse.

Aún tenemos muchas preguntas por responder antes de generalizar este llamativo efecto de la aspirina, que amerita más investigación.

Referencias

1- Hermida Ramón, Ayala Diana, Calvo Carlos, López José, Fernández José, Mojón Artemio, Domínguez María y Covelo Manuel. Administration time dependent effects of aspirin on blood

pressure in untreated hypertensive patients. Hypertension 2003;41:1259-1267.

2- Hermida Ramón, Ayala Diana, Calvo Carlos y López José. Aspirin administered at bedtime, but not on awakening, has an effect on ambulatory blood pressure in Hypertensive Patients. *J Am Coll Cardiol* 2005 Septiembre 20;46:975-983.

3-Hermida Ramón, Ayala Diana, Calvo Carlos, López José, Mojón Artemio, Rodríguez Marta y Fernández José. Differing Administration Time-Dependent effects of aspirin on blood pressure in dipper and non dipper hypertensives. *Hypertension* 2005 Octubre;46 {Part 2}.1060-1068.

4-Rakel & Bope: *Conn's Current Therapy* 2008, 60th ed.

5-Smith David et al. Prospective, randomized, open-label, blinded endpoint (PROBE) designed trials yield the same result as double blind, placebo controlled trials with respect to ABMP measurement. *J Hypertension* 2003; 21:1291-1298.

6-Parati Gianfranco y Staessen Jan A. Hypertension drug trials based on ambulatory blood pressure monitoring: when is a double-blind controlled design needed? *J Hypertension* 2003;21:1237-1239.

7-Polónia Jorge et al. Influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs on renal function and 24h ambulatory blood pressure-reducing effects of enalapril and nifedipine gastrointestinal therapeutic system in hypertensive patients. *J Hypertension* 1995;13:925-931.

8-Zanchetti Alberto et al. Low-dose aspirin does not interfere with the blood pressure-lowering effects of antihypertensive therapy. *J Hypertension* 2002;20:1015-1022.

9-Chobanian V. Aran et al. Seventh report of joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure.

Hypertension 2003 Diciembre. 42;1206-1252.

10-Wolff Tracy, Miller Therese y Ko Stephen. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: An update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2009;150:405-410.

11-U.S. Preventive services Task Force. Aspirin for the prevention of cardiovascular Disease: U.S. preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2009;150:396-404.

12-Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-1913.

13-Okada Kobayashi et al. Subcortical silent brain infarction as a risk factor for clinical stroke. *Stroke* 1997;28:1932-1939.

14-Kario Kazuomi et al. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension* 2001;38:852-857.

15-Hernández Díaz Sonia y Rodríguez García Luis. Cardioprotective aspirin users and their excess risk of upper gastrointestinal complications. *BMC Medicine* 2006;4(22):1-9.

16-U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin for the Prevention of cardiovascular disease: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med.* 2009;150:396-404.

17-Verdecchia P, Porcellati et al. Ambulatory blood pressure: an independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994;24:793-801.

18-Staessen J. A. et al. Systolic hypertension in Europe (Syst-Eur) trial investigators. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with

systolic hypertension. J Am Med Assoc 1999;282:539-546.

19-Messerli Franz. Aspirin: A novel antihypertensive drug? J Am Coll Cardiol 2005;46(6):984-985.

Correspondencia:

González Argüello Ronald
e-mail: ronald.gonzalez@ucr.ac.cr