

Aspirina en dosis bajas para la prevención de tromboembolismo venoso recurrente

Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, Biostat M, Mister R, Gallus A, Ockelford P, Gibbs H, Hague W, Xavier D, Diaz R, Kirby A, Simes J. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Eng J Med* 2012; 367: 1979-1987

Los pacientes que han tenido un episodio de tromboembolismo venoso están en riesgo de recurrencia cuando finalizan la terapia anticoagulante. Debido a los riesgos asociados con el consumo a largo plazo de anticoagulantes, como la warfarina, muchos de los pacientes suspenden el tratamiento y ello aumenta el riesgo de sufrir un nuevo evento trombótico, por lo que se requiere el estudio de nuevas estrategias terapéuticas para estos pacientes. La aspirina, un antiagregante plaquetario, es efectiva en la prevención de eventos arteriales y al parecer también en la de tromboembolismo venoso.

Por lo anterior, Brighton y colaboradores, en el estudio ASPIRE, evaluaron la eficacia de la aspirina a dosis bajas para prevenir la recurrencia de tromboembolismo venoso en pacientes que hubiesen completado una terapia inicial con warfarina, después de un episodio de tromboembolismo venoso. Para ello, diseñaron un estudio doble ciego y aleatorizado. En éste, se incluyeron 822 pacientes con diagnóstico de trombosis venosa profunda y que no tuvieran los siguientes factores de riesgo en los dos meses previos al estudio: estancia en cama por más de una semana, cirugía mayor, trauma que requiriera el uso de yeso, gestación, posparto, uso de anticonceptivos orales o terapia de remplazo hormonal. Los incluidos se dividieron en dos grupos, con similares características (edad, sexo, índice de masa corporal, primer evento tromboembólico, duración del tratamiento con anticoagulante, entre otros); 411 individuos se trataron con 100 mg de aspirina diaria durante mínimo dos años y máximo cuatro años, mientras que los demás participantes se incluyeron en un grupo control, con consumo de placebo.

A los individuos, tanto los del grupo control como los del grupo tratado con aspirina, se les realizó seguimiento periódicamente y se evaluó si durante el tiempo de observación presentaban recurrencia de tromboembolismo venoso, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o muerte cardiovascular, y se calculó el beneficio clínico neto, definido como una reducción en la tasa de eventos vasculares en general, hemorragia severa o muerte por cualquier causa.

La mediana de seguimiento correspondió a 37,2 meses. Durante todo el periodo de seguimiento, se observó recurrencia en 73 (18%) de los individuos del grupo placebo y en 57 (14%) de aquellos en tratamiento con aspirina, y no se obtuvo diferencia significativa entre los grupos (Hazard ratio con aspirina: 0,72; intervalo de confianza 95%: 0,52-1,05; $p=0,09$). Cuando se analizó el beneficio mientras los pacientes recibían el medicamento, se observó que hubo beneficio en la administración de aspirina (tasa de eventos por año en el grupo placebo: 7,6%; tasa de eventos por año en el grupo con aspirina: 4,8; Hazard ratio: 0,65, intervalo de confianza 95%: 0,44-0,96; $p=0,03$).

En cuanto a los eventos vasculares mayores como tromboembolismo venoso, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o muerte cardiovascular, éstos se presentaron en 88 pacientes del grupo placebo y en 62 del grupo recibiendo aspirina (Hazard ratio con aspirina: 0,66; intervalo de confianza 95%: 0,48-0,92; $p=0,01$).

Finalmente, el beneficio clínico neto, definido como una reducción en la tasa de tromboembolismo venoso, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, hemorragia severa o muerte por cualquier causa, fue del 33% en los pacientes tratados con aspirina, la tasa de eventos anual fue del 9,0% en el grupo placebo y del 6,0% en el grupo tratado con aspirina (Hazard ratio con aspirina: 0,67; intervalo de confianza del 95%: 0,49-0,91; $p=0,01$).

En conclusión, la aspirina no redujo la tasa de recurrencia del tromboembolismo venoso cuando se comparaba con el grupo placebo. No obstante, el consumo diario de aspirina a bajas dosis se relacionó con una reducción en la tasa de eventos vasculares, lo cual evidencia el beneficio clínico en los pacientes con un tromboembolismo venoso previo.

Comentario

La aspirina, un medicamento ampliamente usado por sus propiedades analgésicas y antiinflamatorias, también posee propiedades antiagregantes, ya que inhibe la ciclooxigenasa 1 de las plaquetas, lo que conduce a una disminución en la síntesis de tromboxano A_2 [1], un potente proagregante plaquetario y vasoconstrictor. Debido a su actividad antiagregante, la aspirina convencionalmente se emplea para prevenir la trombosis arterial [2]; sin embargo, resulta un mecanismo útil para prevenir una trombosis venosa después de cirugías ortopédicas [3, 4].

La trombosis venosa ocurre en condiciones de estasis, disminución de la tensión de oxígeno, inflamación y alteración de la capacidad regulatoria de las células endoteliales. El trombo está compuesto por fibrina, eritrocitos, leucocitos y una baja proporción de plaquetas; a pesar de que haya pocas plaquetas, son suficientes para liberar micropartículas, mediadores proinflamatorios y otras moléculas que inducen la adhesión, la activación y la agregación plaquetaria, así como la generación de trombina. Si bien no se conoce con certeza los mecanismos exactos por los cuales la aspirina inhibe la formación de trombos venosos [5], en varios ensayos clínicos se ha comprobado su beneficio en individuos con antecedentes de tromboembolismo venoso.

Por ejemplo, Becattini y colaboradores, en el estudio WARFASA, un ensayo clínico controlado, evaluaron el beneficio clínico del consumo de 100 mg diarios de aspirina en pacientes con tromboembolismo venoso previo que habían completado tratamiento inicial con heparina seguida por warfarina y compararon los resultados con un grupo placebo. Los criterios de inclusión y de exclusión fueron similares a los empleados por Brighton y colaboradores; en total, se incluyeron 402 pacientes, que se dividieron en un grupo tratado con aspirina y un grupo placebo [6].

A diferencia del estudio ASPIRE, en el estudio WARFASA se observó una reducción de tromboembolismo venoso, pero no de eventos trombóticos mayores. Durante dos años promedio de seguimiento, 71 individuos presentaron recurrencia del tromboembolismo venoso, 28 de los cuales consumían diariamente aspirina. Se obtuvo una disminución del 42% en eventos de tromboembolismo venoso en el grupo que recibió aspirina (6,6% eventos por año en el grupo que recibió aspirina y 11,2% eventos por año en el grupo con placebo; Hazard ratio con aspirina: 0,58; intervalo de confianza del 95%: 0,36-0,96; $p=0,02$). Sin embargo, en el grupo con aspirina no se observó una reducción significativa en la tasa de eventos vasculares o arteriales (Hazard ratio 0,67; intervalo de confianza del 95%: 0,43-1,03; $p=0,06$) [6].

Lo anterior, aunque contradictorio con los hallazgos del estudio ASPIRE, evidencia el efecto de la aspirina para la prevención de eventos tromboticos secundarios; no obstante, se requieren ensayos clínicos controlados adicionales. Una de las posibles razones para la discrepancia es que en el estudio ASPIRE la media de seguimiento de los pacientes fue de 37,2 meses [7], mientras que en WARFASA 24,8 meses [6]. En el estudio ASPIRE, el riesgo de recurrencia de tromboembolismo venoso fue más alto en el primer año que en los años posteriores [7], por lo que es posible que en un año adicional de seguimiento no aumente el efecto protector de la aspirina, bien sea por la naturaleza multifactorial de los eventos tromboticos o por una posible disminución en la efectividad de la aspirina cuando su consumo es crónico.

En el caso de la prevención de eventos tromboticos primarios, algunos estudios oportan el uso de este medicamento para la prevención de eventos cardiovasculares mayores, en especial el infarto de miocardio. Por ejemplo, en 2001, Sanmuganathan y colaboradores, realizaron un meta-análisis en el que incluyeron cuatro estudios que evaluaban el uso de la aspirina para la prevención de eventos cardiovasculares y evidenciaron que en general el consumo de aspirina redujo en un 15% los eventos cardiovasculares y en un 30% el infarto de miocardio [8]. En 2012, Raju y colaboradores analizaron los meta-análisis publicados al respecto entre 2009 y 2012 y también confirmaron la reducción de riesgo entre 19% y 23% de infarto de miocardio y entre 10% y 13% el riesgo de eventos cardiovasculares [9].

Para finalizar, la aspirina es un medicamento económico, que no requiere monitorización, que puede atenuar la recurrencia en pacientes con antecedentes tromboticos, y es una buena opción para el tratamiento prolongado en pacientes con historia de tromboembolismo venoso. sin embargo, se debe tener en cuenta que el consumo diario de dosis bajas de aspirina sólo reduce aproximadamente un tercio de los eventos vasculares mayores debido a la naturaleza multifactorial de los eventos tromboticos [10] y se debe evaluar el riesgo hemorrágico según la dosis suministrada [9]. Por lo anterior, la terapia con aspirina no se debe generalizar en los pacientes con antecedentes tromboticos, sino que se debe seleccionar adecuadamente quiénes probablemente se beneficiarán de dicho esquema terapéutico.

Bibliografía

1. **Patrono C, Rocca B.** Aspirin, 110 years later. *J Thromb Haemost* 2009; 7 Suppl 1: 258-261.
2. **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.
3. **Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, et al.** Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: e278S-325S.
4. **Liew NC, Chang YH, Choi G, Chu PH, Gao X, Gibbs H, et al.** Asian venous thromboembolism guidelines: prevention of venous thromboembolism. *Int Angiol* 2012; 31: 501-516.
5. **Becker RC.** Aspirin and the prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012; 366: 2028-2030.
6. **Becattini C, Agnelli G, Schenone A, Eichinger S, Bucherini E, Silingardi M, et al.** Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012; 366: 1959-1967.
7. **Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, Mister R, Gallus A, Ockelford P, et al.** Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012; 367: 1979-1987.
8. **Sanmuganathan PS, Ghahramani P, Jackson PR, Wallis EJ, Ramsay LE.** Aspirin for primary prevention of coronary heart disease: safety and absolute benefit related to coronary risk derived from meta-analysis of randomised trials. *Heart* 2001; 85: 265-271.
9. **Raju NC, Eikelboom JW.** The aspirin controversy in primary prevention. *Curr Opin Cardiol* 2012; 27: 499-507.
10. **Patrono C.** El ácido acetilsalicílico continúa siendo objeto de investigación y debate 115 años después de su síntesis. *Rev Esp Cardiol* 2012; [Epub ahead of print].