

# TROMBOEMBOLISMO PULMONAR: Dosis bajas de aspirina para la prevención de tromboembolismo venoso recurrente

## *Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism*

Carlos Sánchez MD.<sup>(1)</sup>; Darío Londoño Trujillo, MD., MSc.<sup>(2)</sup>

*Rev Colomb Neumol 2013; 24 (4):208-210*

### REFERENCIA

Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, Mister R, Gallus A, Ockelford P, Gibbs H, Hague W, Xavier D, Diaz R, Kirby A, Simes J; ASPIRE Investigators. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2012; 367 (21): 1979-87.

### PREGUNTA

¿Es la aspirina a dosis bajas eficaz comparada con placebo en la prevención de recurrencia de tromboembolismo venoso, en pacientes con un primer episodio no provocado una vez finalizan la anticoagulación inicial con warfarina?

### DISEÑO

Estudio doble ciego, aleatorizado, controlado, ASPIRE (sigla del inglés *Aspirin to Prevent Recurrent Venous Thromboembolism*).

### DURACIÓN

Mínimo dos años con un límite de cuatro años.

### ESCENARIOS

56 sitios en cinco países.

### PACIENTES

Se asignaron de forma aleatoria 822 pacientes, mayores de 18 años de edad (54% hombres, edad

promedio 54 años) con un primer episodio no provocado de trombosis venosa profunda sintomática y objetivamente documentada (vena poplítea, venas más proximales o embolia pulmonar aguda).

Se definió tromboembolismo venoso no provocado como aquel que ocurría en ausencia de los siguientes factores de riesgo en los dos meses previos: confinamiento a la cama durante más de una semana, cirugía mayor, traumatismo con requerimiento de inmovilización, embarazo o puerperio, uso de anticonceptivos orales o terapia de reemplazo hormonal.

Todos los pacientes tenían que haber completado la anticoagulación inicial con heparina seguida de warfarina (o un anticoagulante alternativo efectivo). El tiempo de duración de la terapia de anticoagulación inicial fue entre 6 semanas y 24 meses, con un INR entre 2 y 3 con la terapia de warfarina durante 6 a 12 meses.

Fueron criterios de exclusión si el primer episodio no provocado de tromboembolismo venoso se había producido más de dos años antes de incluirlos, si tenían indicación o contraindicación para el uso de la aspirina, otros antiagregantes, o antiinflamatorio no esteroideo, si tenían indicación para continuar la terapia de anticoagulación oral, o si tenían otros problemas médicos que pudieran interferir con la participación en el ensayo o el límite de esperanza de vida.

### INTERVENCIÓN

Aspirina 100 mg día (n=411), placebo (n=411).

<sup>(1)</sup> Internista, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

<sup>(2)</sup> Internista, Neumólogo, Jefe de Neumología, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

**Correspondencia:** Dr. Darío Londoño Trujillo. Correo electrónico: [dario.londono@gmail.com](mailto:dario.londono@gmail.com)

**Recibido:** diciembre 10 de 2012. **Aceptado:** diciembre 20 de 2012.

**Tabla. Desenlaces de eficacia y seguridad.**

Desenlace	Placebo (n=411)		Aspirina (n=411)		HR con aspirina (IC = 95%)	P valor
	No. eventos	% por año	No. eventos	% por año		
TEV recurrente	73	6,5	57	4,8	0,74 (0,52-1,05)	0,09
TVP	43	3,8	39	3,3	0,83 (0,56-1,33)	0,50
EP con o sin TVP	30	2,7	18	1,5	0,57 (0,32-1,02)	0,06
Evento vascular mayor	88	8,0	62	5,2	0,66 (0,48-0,92)	0,01
Sangrado	8	0,6	14	1,1	1,73 (0,72-4,11)	0,22
Muerte por cualquier causa	18		16			

\*TEV: tromboembolismo venoso; \*TVP: trombosis venosa profunda; \*EP: embolismo pulmonar; \*HR: hazard ratio.

## DESENLACES

El desenlace primario fue la recurrencia de tromboembolismo venoso definido como trombosis venosa profunda confirmada objetivamente y sintomática, embolia pulmonar no fatal o fatal. Los desenlaces secundarios fueron eventos vasculares mayores, entre los cuales se encontraban tromboembolismo venoso, infarto del miocardio, accidente cerebrovascular y muerte cardiovascular.

## SEGUIMIENTO

Promedio de 37,2 meses. Visitas presenciales de seguimiento el primer y sexto mes posteriores a la aleatorización, continuando cada seis meses, con contacto telefónico o vía correo electrónico cada tres meses entre visitas. Todos los pacientes incluidos con primer episodio de trombosis venosa profunda fueron sometidos a ultrasonografía venosa en el primer mes posterior a la aleatorización para determinar la existencia o no de trombo residual, para que en las evaluaciones de seguimiento no fuese diagnosticado erróneamente como recurrencia.

## CONCLUSIÓN

Los resultados del estudio ASPIRE, especialmente cuando se consideran junto con los datos del estudio WARFASA, proporcionan evidencia de que la dosis baja de aspirina es beneficiosa en la prevención de tromboembolismo venoso recurrente y de eventos vasculares mayores en pacientes que han tenido un primer episodio de trombosis venosa no provocada (tabla). Por lo tanto, la aspirina es una opción atractiva para estos pacientes una vez que han completado un curso inicial de la terapia anticoagulante.

## COMENTARIO

La recurrencia del TEV, cuando es un episodio no provocado (sin factores de riesgo), representa un alto riesgo ya que el 10% presenta recurrencia al año, tras suspender el tratamiento anticoagulante; es por eso que a través de los últimos años en diferentes estudios se viene proponiendo el uso prolongado de anticoagulantes o antiagregantes con el fin de disminuir dichos episodios (1, 2). Dentro de este grupo la aspirina es un elemento clave, con ventajas como su precio, fácil acceso, no requiere monitorización (en contraste con warfarina) y no se acumula en pacientes con insuficiencia renal (comparada con dabigatrán y rivaroxabán). Adicionalmente, en caso de hemorragia grave o de que el paciente requiera cirugía urgente, los efectos antiplaquetarios de la aspirina pueden ser revertidos con transfusión de plaquetas.

Sin embargo, los resultados no son del todo concluyentes y es necesario individualizar los casos; continúa el interrogante de qué hacer en la prevención secundaria. En el WARFASA, que incluyó 403 pacientes, 205 al grupo de aspirina (ASA) y 197 al grupo de placebo, tras 6 a 18 meses de tratamiento con antiagregación la reducción de recurrencia en el grupo de ASA fue mayor (6,6% vs. 11,2% por año; HR, 0,58; IC95% 0,36-0,93;  $p=0,02$ ), con una disminución global de 40% en el riesgo de recurrencia de eventos trombóticos, sin aparente aumento del riesgo de sangrado (1).

Por otro lado, en el ASPIRE no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ASA y placebo en cuanto a la recurrencia de tromboembolismo venoso (riesgo anual 4,8% vs. 6,5%; RR ajustado 0,72, IC95% 0,51-1,01;  $p=0,09$ ). No obstante, la ASA redujo la tasa combinada de TEV, infarto del miocardio, accidente

cerebrovascular o muerte cardiovascular (5,2% vs. 8,0%; RR 0,66; IC95% 0,48-0,92; P=0,01) y TEV, infarto del miocardio, ictus, hemorragia grave o la muerte por cualquier causa (beneficio clínico neto: HR, 0,67; IC95% 0,49-0,91; p=0,01). Se observó sangrado clínicamente relevante en 8 pacientes asignados a placebo y 14 a ASA (tasa de 0,6% anual frente a 1,1% por año, respectivamente, p=0,22). No hubo diferencias significativas entre los grupos en las tasas de eventos adversos graves.

La administración diaria de ASA a dosis bajas (100 mg) no se traduce en una reducción en la tasa de recurrencia de TEV estadísticamente significativa, pero sí se observa una reducción de eventos vasculares mayores. Estos resultados pueden estar relacionados con el pequeño número de pacientes que se incluyó en el estudio, que fue mucho menor de lo planeado, y la poca adherencia del medicamento en el estudio, que probablemente subestimó el posible beneficio de la terapia con aspirina.

El efecto estimado en el estudio ASPIRE fue 35% para los pacientes, mientras recibían ASA, una esti-

mación coherente con la intención de tratar después del ajuste por la falta de adherencia y también consecuente con lo encontrado en el ensayo WARFASA; sin embargo los resultados combinados de los ensayos WARFASA y ASPIRE, teniendo en cuenta la similitud en las características basales de los pacientes incluidos en ambos estudios, muestran una reducción de 32% en la tasa de recurrencia de tromboembolismo venoso (p=0,007) y una reducción de 34% en la tasa de eventos vasculares mayores (p=0,002), sin un aumento significativo en el sangrado. Por ello se considera una muy buena opción por beneficio clínico, a bajo costo, sin un incremento estadísticamente significativo en el riesgo de sangrado.

### **BIBLIOGRAFÍA**

- 1- Becattini C, Agnelli G, Schenone A, Eichinger S, Bucherini E, Silingardi M, et al; WARFASA Investigators. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2012; 366: 1959-67.
- 2- Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, Baglin T, Cosmi B, Cushman M, et al. Risk of recurrence after venous thromboembolism in men and women: patient level meta-analysis. *BMJ.* 2011; 342: d813.