



EDITORIAL

Ácido acetilsalicílico en el tratamiento extendido de la enfermedad tromboembólica venosa



Role of acetylsalicylic acid for preventing recurrent venous thromboembolism

Antoni Riera-Mestre^{a,b,*} y Francesc Formiga^c

^a Unidad Funcional de la Enfermedad Tromboembólica Venosa, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^b Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat Internacional de Catalunya, Barcelona, España

^c Director del Programa Geriátría, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) representa la tercera causa de mortalidad vascular, por detrás de la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular. La incidencia de la ETV aumenta considerablemente con la edad, siendo del 1 por 1.000 personas/año en menores de 50 años y llegando casi al 1% en mayores de 80 años¹⁻³. Después de un primer evento de ETV, existe un riesgo de recurrencia del 5-10% anual, hasta un 40% a los 5 años siguientes al cese del tratamiento anticoagulante⁴.

El tratamiento de la ETV incluye una fase inicial de 7 días (cuyo objetivo principal es evitar la progresión del trombo venoso ya formado), un tratamiento a largo plazo hasta los 3 meses (para evitar recurrencias precoces) y una fase extendida más allá de los 3 meses (para evitar recurrencias tardías). En los pacientes con embolia pulmonar (EP) e inestabilidad hemodinámica, debe valorarse el tratamiento fibrinolítico para la lisis inmediata del trombo ya formado, aconsejándose el tratamiento anticoagulante para el resto de pacientes normotensos^{5,6}. Se recomienda tratar los eventos de ETV durante un mínimo de 3 meses, ya que las pautas más cortas conllevan un alto riesgo de recurrencia^{4,7,8}. Más allá de los 3 meses debe valorarse de forma individualizada el beneficio de mantener el tratamiento extendido, que reduce el riesgo de recurrencia en un 80-90%, respecto al riesgo de sangrado mayor que es del 5-10% a los 5 años⁴. Así, debería contemplarse extender el tratamiento en aquellos pacientes con alto riesgo de recurrencia y bajo riesgo de sangrado.

Existen diversas escalas que ayudan a valorar el riesgo de recurrencia, que incluyen características tanto del paciente como del evento⁹⁻¹¹. La edad, el género masculino, el cáncer y los eventos idiopáticos se han descrito como los principales factores predictores de recurrencia. Respecto a este último factor, un metaanálisis con inclusión de 7 ensayos clínicos randomizados (ECR), mostró que el riesgo de recurrencia en los eventos secundarios a un factor de riesgo temporal era prácticamente la mitad que tras un episodio

de ETV idiopática⁸. Por este motivo, se recomienda una duración limitada del tratamiento anticoagulante a 3 meses en los eventos no oncológicos secundarios a una causa reversible⁴. También existen diferentes escalas que pretenden estimar el riesgo hemorrágico con resultados dispares, siendo especialmente imprecisas en la población geriátrica¹²⁻¹⁵. Este hecho es crucial pues el riesgo hemorrágico es mayor en los pacientes ancianos y suele ser la principal limitación para mantener el tratamiento anticoagulante extendido en estos pacientes, que a su vez presentan un mayor riesgo de muerte por EP^{3,16}. Tanto el riesgo de recurrencia como el de sangrado deben reevaluarse periódicamente en cada paciente según su evolución clínica⁴. Esta reevaluación es imprescindible para evitar que la tasa de letalidad por sangrado sobrepase la tasa de letalidad por ETV recurrente, o lo que sería lo mismo, que el tratamiento anticoagulante provoque mayor mortalidad por sangrado que muertes por ETV recurrente pueda evitar^{17,18}.

Los nuevos anticoagulantes orales (NACO) han demostrado en diferentes ECR mejorar este riesgo-beneficio a largo plazo. Tres han sido los ECR con dabigatran (RE-SONATE), rivaroxaban (EINSTEIN-ext) y apixaban (AMPLIFY-ext) que han demostrado reducir en más del 80% el riesgo de recurrencia de ETV durante 6-12 meses de tratamiento extendido frente a placebo¹⁹⁻²¹. El riesgo de hemorragia mayor fue muy bajo, inferior al 0,7%. Actualmente ninguno de estos fármacos están remunerados por el Sistema Nacional de Salud para esta indicación. Por este motivo y quizás por una falta de experiencia clínica, estos NACO están infrutilizados. Una vez más, la falta de inclusión de pacientes ancianos en los ECR, limita también la evidencia de su uso en esta población³⁻²².

En los últimos años y como alternativa, se ha revalorizado un fármaco que goza de una amplia experiencia en el campo de la enfermedad vascular como es el ácido acetilsalicílico (AAS). El AAS es un fármaco a considerar en la trombopprofilaxis primaria de la ETV, especialmente en la cirugía ortopédica, con resultados no inferiores a las heparinas de bajo peso molecular^{23,24}. Dos recientes ECR (WARFASA y ASPIRE) han comparado la eficacia del AAS (100 mg) frente a placebo en cuanto a la reducción de recurrencias en el tratamiento extendido de la ETV idiopática^{25,26}. En el

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ariera@bellvitgehospital.cat (A. Riera-Mestre).

estudio WARFASA después de retirar el tratamiento anticoagulante, 403 pacientes fueron randomizados a recibir AAS 100 mg o placebo. Al final del seguimiento (media alrededor de 2 años), los pacientes que recibieron AAS mostraron una reducción significativa de ETV recurrente sintomática de un 40%. En el estudio ASPIRE se aleatorizaron 822 pacientes a recibir AAS 100 mg o placebo y después de 2–4 años de seguimiento se observó una reducción de ETV recurrente sintomática del 35% mientras recibían tratamiento con AAS (aunque este efecto perdió la significación estadística si se analizaban los datos por intención de tratar). El riesgo de hemorragia mayor en ambos ECR fue similar a los realizados con los NACO en el tratamiento extendido (<1%), apixaban presentó incluso un menor porcentaje de hemorragia mayor que el AAS; sin embargo, el riesgo de hemorragia mayor o clínicamente relevante fue inferior con AAS que con los NACO (1 vs. 3–6%)^{19–21,25,26}. Actualmente existe un ECR (EINSTEIN-choice) que compara 2 dosis de rivaroxaban (15 o 20 mg diarios) y AAS (100 mg) durante 12 meses en el tratamiento extendido de la ETV y permitirá tener resultados de comparaciones directas entre ambos fármacos²⁷. Un análisis conjunto de los pacientes incluidos en los estudios WARFASA y ASPIRE se ha analizado en el reciente estudio INSPIRE. Al analizar los 1.224 pacientes se confirmó una reducción de la ETV recurrente del 34%²⁸. Esta reducción fue mayor en los pacientes > 65 años respecto a los más jóvenes (con una reducción absoluta del riesgo del 5,5 vs. 1,3% anual, con un número de pacientes que es necesario tratar de 19 vs. 78). Los pacientes que recibían AAS también presentaron un beneficio en cuanto a la reducción de eventos vasculares mayores (ETV, IAM, ictus o muerte cardiovascular) en un 34%, lo que supone evitar una recurrencia cada 34 pacientes tratados con AAS por año. Este dato es muy importante, pues los pacientes con ETV parecen padecer un mayor riesgo de eventos arteriales²⁹. El beneficio clínico neto (ETV, IAM, ictus, muerte cardiovascular y sangrado mayor) fue del 33% en favor del AAS, con un número de pacientes que es necesario tratar de 31.

A pesar de presentar una menor eficacia y similares tasas de sangrado mayor que los NACO, el AAS ha demostrado reducir las recurrencias de ETV en el tratamiento extendido, especialmente en el paciente anciano, y los eventos vasculares mayores (arteriales y venosos) con un muy bajo riesgo de sangrado. Permite, por tanto, una mejor individualización terapéutica de nuestros pacientes de acuerdo a su riesgo de recurrencia de ETV, riesgo de sangrado, riesgo cardiovascular y comorbilidades, y representa una opción en el tratamiento extendido de la ETV en el paciente anciano, especialmente en aquellos con factores de riesgo cardiovascular.

Bibliografía

1. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A 25-year population-based study. *Arch Intern Med.* 1998;158:585–93.
2. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrøm J. Incidence and mortality of venous thrombosis: A population-based study. *J Thromb Haemost.* 2007;5:692–9.
3. Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A, Doggen CJM. Venous thrombosis in the elderly. *J Thromb Haemost.* 2007;5 Suppl 1:S310–7.
4. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al., American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141 Suppl 2:e419S–94S.
5. Riera-Mestre A, Jiménez D, Muriel A, Lobo JL, Moores L, Yusen RD, et al. RIETE investigators Thrombolytic therapy and outcome of patients with an acute symptomatic pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2012;10:751–9.
6. Riera-Mestre A, Becattini C, Giustozzi M, Agnelli G. Thrombolysis in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: A meta-analysis. *Throm Res.* 2014;134:1265–71.
7. van Dongen CJ, Vink R, Hutten BA, Büller HR, Prins MH. The incidence of recurrent venous thromboembolism after treatment with vitamin K antagonists in relation to time since first event: A meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2003;163:1285–93.
8. Bouitrie F, Pinede L, Schulman S, Agnelli G, Raskob G, Julian J, et al. Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: Analysis of individual participants' data from seven trials. *BMJ.* 2011;342:d3036.
9. Rodger MA, Kahn SR, Wells PS, Anderson DA, Chagnon I, Le Gal G, et al. Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy. *CMAJ.* 2008;179:417–26.
10. Eichinger S, Heinze G, Jandeck LM, Kyrle PA. Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism: The Vienna prediction model. *Circulation.* 2010;121:1630–6.
11. Tosetto A, Iorio A, Marcucci M, Baglin T, Cushman M, Eichinger S, et al. Predicting disease recurrence in patients with previous unprovoked venous thromboembolism: A proposed prediction score (DASH). *J Thromb Haemost.* 2012;10:1019–25.
12. Scherz N, Méan M, Limacher A, Righini M, Jaeger K, Beer HJ, et al. Prospective, multicenter validation of prediction scores for major bleeding in elderly patients with venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2013;11:435–43.
13. Poli D, Antonucci E, Testa S, Cosmi B, Palareti G, Ageno W, FCSA Italian Federation of Anticoagulation Clinics. The predictive ability of bleeding risk stratification models in very old patients on vitamin K antagonist treatment for venous thromboembolism: Results of the prospective collaborative EPICA study. *J Thromb Haemost.* 2013;11:1053–8.
14. Klok FA, Kooiman J, Huisman MV, Konstantinides S, Lankeit M. Predicting anticoagulant-related bleeding in patients with venous thromboembolism: A clinically oriented review. *Eur Respir J.* 2015;45, 201-L-210.
15. Piovella C, Dalla Valle F, Trujillo-Santos J, Pesavento R, López L, Font L, et al., and the RIETE Investigators. Comparison of four scores to predict major bleeding in patients receiving anticoagulation for venous thromboembolism: Findings from the RIETE registry. *Intern Emerg Med.* 2014;9:847–52.
16. López-Jiménez L, Montero M, González-Fajardo JA, Arcelus JJ, Suárez C, Lobo JL, et al. RIETE Investigators Venous thromboembolism in very elderly patients: Findings from a prospective registry (RIETE). *Haematologica.* 2006;91:1046–51.
17. Carrier M, Le Gal G, Wells PS, Rodger MA. Systematic review: Case-fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding events among patients treated for venous thromboembolism. *Ann Intern Med.* 2010;152:578–89.
18. Lecumberri R, Alfonso A, Jiménez D, Fernández Capitán C, Prandoni P, Wells PS, et al., RIETE investigators. Dynamics of case-fatality rates of recurrent thromboembolism and major bleeding in patients treated for venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2013;110:834–43.
19. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010;363:2499–510.
20. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010;368:699–708.
21. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, et al., RE-MEDY Trial Investigators; RE-SONATE Trial Investigators. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;368:709–18.
22. Martínez-Velilla N, Formiga F. Inclusión de ancianos en ensayos clínicos: necesidad y obligación. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2014;49:99–100.
23. Stewart DW, Freshour JE. Aspirin for the prophylaxis of venous thromboembolic events in orthopedic surgery patients: A comparison of the AAOS and ACCP guidelines with review of the evidence. *Ann Pharmacother.* 2013;47:63–74.
24. Anderson DR, Dunbar MJ, Bohm ER, Belzile E, Kahn SR, Zukor D, et al. Aspirin versus low-molecular-weight heparin for extended venous thromboembolism prophylaxis after total hip arthroplasty: A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2013;158:800–6.
25. 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;366:1959–67.
26. 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;367:1979–87.
27. Reduced-dosed Rivaroxaban in the Long-term Prevention of Recurrent Symptomatic VTE (EinsteinChoice). NCT02064439.
28. Simes J, Becattini C, Agnelli G, Eikelboom JW, Kirby AC, Mister R, INSPIRE Study Investigators (International Collaboration of Aspirin Trials for Recurrent Venous Thromboembolism). Aspirin for the prevention of recurrent venous thromboembolism: The INSPIRE collaboration. *Circulation.* 2014;130:1062–71.
29. Sørensen HT, Horvath-Puho E, Pedersen L, Baron JA, Prandoni P. Venous thromboembolism and subsequent hospitalisation due to acute arterial cardiovascular events: A 20-year cohort study. *Lancet.* 2007;370:1773–9.