

# Tema Valorado Críticamente: ¿Es Seguro y Efectivo el Uso de Aspirina en Pacientes con Tratamiento Anticoagulante para Reducir Eventos Tromboembólicos?

## Rubén González E.

*Interno de Medicina.*

*Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile*

## Hernán Borja C.

*Interno de Medicina.*

*Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile*

## Mario Zanolli de S.

*Interno de Medicina.*

*Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile*

## Dra. Lili Moraga U.

*Médico Familiar. Instructor Asociado. Departamento Medicina Familiar. Pontificia Universidad Católica de Chile.*

Correspondencia a:

Sr. Rubén González Echeverría

E-mail: rubensge@gmail.com

Manquehue Sur 1620, Torre 5, Depto 102 Santiago.

Fono: 2465310 / 09-9969499

## RESUMEN

La adición de Aspirina al Tratamiento Anticoagulante Oral logra una disminu-

ción de los eventos tromboembólicos en el total de pacientes, pero con un aumento del riesgo de hemorragia mayor de similar magnitud relativa. Este beneficio es principalmente debido a la disminución de estos eventos en los pacientes con Válvula Mecánica. En otros tipos de pacientes (Fibrilación Auricular y Enfermedad Coronaria), no habría diferencias estadísticamente significativas.

## INTRODUCCIÓN

Frente a pacientes usuarios de AAS que sufren una patología que requiere TACO (por ejemplo un diabético que presenta una trombosis venosa profunda) surge la duda respecto a la necesidad de suspender la AAS, considerando que puede aumentar el riesgo de hemorragia, pero a su vez disminuir el riesgo de eventos tromboembólicos.

Hay poca evidencia en la literatura publicada que muestre beneficio con la adición de Aspirina (AAS) en pacientes con Tratamiento Anticoagulante (TACO), excepto en aquellos con Válvula Mecánica, donde disminuye la tasa de tromboembolismo arterial sin aumentar el riesgo de hemorragia ni mortalidad<sup>1,2</sup>.

## PREGUNTA CLÍNICA

¿En pacientes en tratamiento anticoagulante, el uso de AAS comparado con no

usarla altera las tasas de eventos tromboembólicos, efectos adversos o mortalidad?

## REFERENCIA

- 1.- DENTALI F, et al. Combined aspirin-oral anticoagulant therapy compared with oral anticoagulant therapy alone among patients at risk for cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. Arch Intern Med 2007; 167 (2): 117-24.

## CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO

**Tipo de Estudio:** Revisión sistemática de estudios clínicos randomizados.

**Tiempo de seguimiento:** Desde 3 hasta 82 meses. (Tabla 1).

## ¿ES VÁLIDA LA EVIDENCIA OBTENIDA DE ESTE ESTUDIO?

(Tabla 2).

## RESULTADOS

(Tablas 3, 4, 5 y 6).

## COMENTARIOS Y APLICACIÓN PRÁCTICA

- Estudio de buena calidad metodológica. Cumple con todos los cri-

Tabla 1. Resumen de las características principales del estudio

|  |   |                                |
|--|---|--------------------------------|
| <b>Pacientes:</b> Pacientes adultos en TACO, independiente de la causa de indicación. Se incluyó un total de 4.180 pacientes con VM, FA, EC o alto riesgo cardiovascular | <b>Intervención:</b> N= 2.089 TACO + AAS* | <b>Control:</b> N= 2.091 TACO* |
|--|---|--------------------------------|

\* Se perseguía el mismo INR o bien dosis fija de TACO en el grupo intervención y control de cada estudio incluido.

Tabla 2. Validez interna del estudio

|   |
|---|
| - Pregunta específica y focalizada. Sí                                      |
| - Búsqueda amplia y completa. Sí  |
| - Evaluación de validez de los estudios incluidos. Sí                       |
| - Criterios de inclusión y exclusión claros y pertinentes a la pregunta. Sí |
| - Dos revisores independientes. Sí  |
| - Evaluación de heterogeneidad. Sí  |

Tabla 3. TACO + AAS vs TACO solo. Total de pacientes

| Outcome                  | Grupo de Intervención % | Grupo Control % | Odds Ratio        |
|--------------------------|-------------------------|-----------------|-------------------|
| Mortalidad               | 6,6                     | 6,7             | 0,98 (0,77-1,25)  |
| Tromboembolismo arterial | 6,3                     | 8,8             | 0,57 (0,34-0,93)* |
| Sangrado mayor           | 3,8                     | 2,9             | 1,43 (1-2,02)     |

\* Diferencia estadísticamente significativa. En este outcome había heterogeneidad significativa en el estudio, por lo que se hizo análisis de efectos aleatorios (con análisis de efectos fijos también resultaba significativa la reducción (OR 0,66; IC 0,52 - 0,84)).

Tabla 4. TACO + AAS vs TACO solo. Pacientes con Válvula Mecánica

| Outcome                  | Grupo de Intervención % | Grupo Control % | Odds Ratio        |
|--------------------------|-------------------------|-----------------|-------------------|
| Mortalidad               | 4,8                     | 6,9             | 0,66 (0,38-1,13)  |
| Tromboembolismo arterial | 10,3                    | 14              | 0,27 (0,15-0,49)* |
| Sangrado mayor           | 9,1                     | 10,3            | 1,49 (1-2,23)     |

\* Diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 5. TACO + AAS vs TACO solo. Pacientes con Fibrilación Auricular

| Outcome                  | Grupo de Intervención % | Grupo Control % | Odds Ratio       |
|--------------------------|-------------------------|-----------------|------------------|
| Mortalidad               | 4,45                    | 3,63            | 1,24 (0,50-3,04) |
| Tromboembolismo arterial | 6,88                    | 6,45            | 0,99 (0,47-2,07) |
| Sangrado mayor           | 1,62                    | 1,61            | 1,02 (0,25-4,09) |

Tabla 6. TACO + AAS vs TACO solo. Pacientes con Enfermedad Coronaria

| Outcome                  | Grupo de Intervención % | Grupo Control % | Odds Ratio       |
|--------------------------|-------------------------|-----------------|------------------|
| Mortalidad               | 22                      | 68              | 0,86 (0,15-4,9)  |
| Tromboembolismo arterial | 30                      | 70              | 0,69 (0,35-1,36) |
| Sangrado mayor           |                         |                 | **               |

\*\* No se pudo calcular pues uno de los estudios no documentó los eventos hemorrágicos, por lo que no se pudo evaluar si cumplían con los criterios determinados por los autores (ver comentarios).

terios de validez interna. Se hizo análisis de sensibilidad que apoyó los hallazgos y análisis de heterogeneidad, encontrándose ésta significativa sólo para el outcome de tromboembolismo arterial, pero tanto el análisis por modelo de efectos fijos como el modelo de efectos aleatorios resultó significativo.

- Se incluyeron todos los pacientes con indicación de TACO, lo que es válido pues las distintas indicaciones de TACO buscan los mismos outcomes de interés (eventos tromboembólicos, mortalidad, sangrado mayor).
- Los outcomes evaluados son objetivos y clínicamente relevantes.
- Se incluyeron 10 estudios en total, de los cuales hay 5 en pacientes con válvula mecánica y uno en pacientes de alto riesgo para enfermedad cardiovascular. Este último estudio incluye a más de 2.400 pacientes, y ocupa las menores dosis de AAS (75 mg/d) y un INR para TACO muy bajo (menor a 1,5). Se podría pensar que esto podría afectar los resultados totales mostrando una menor tasa de efectos adversos hemorrágicos (peso relativo del es-

## MEDICINA BASADA EN EVIDENCIA

tudio debido a su tamaño). Sin embargo, esto no fue así ya que al analizar los resultados de los pacientes con válvula mecánica, FA y EC por separado se mantiene la ausencia de diferencia de este efecto adverso.

- Los resultados muestran una disminución de los eventos tromboembólicos en el total de pacientes, pero con un aumento del riesgo de hemorragia mayor de similar magnitud relativa.
- Al hacer un análisis por subgrupos, se ve que el beneficio en la disminución de los eventos tromboembólicos es principalmente debido a la disminución de éstos en los pacientes con VM, sin diferencias estadísticamente significativas en los otros pacientes y sin aumentar el riesgo de hemorragia ni mortalidad. Por esto, el sumar AAS puede considerarse benéfico en este grupo de pacientes.
- En los pacientes con FA y EC la evidencia disponible hasta ahora indicaría que no hay diferencia en mortalidad, eventos tromboembólicos o hemorragias entre el uso de

TACO *v/s* TACO + AAS. Sin embargo, en este subgrupo de paciente hubo pocos estudios que cumplieran con los criterios de inclusión, por lo que la evidencia sería insuficiente para llegar a una conclusión definitiva respecto al uso de TACO + AAS en ellos.

- Hay algunos estudios que han sugerido mayor tasa de AVE hemorrágico en pacientes sudamericanos<sup>1</sup>, pero un estudio realizado en Iquique<sup>2</sup> muestra que la incidencia no difiere de la incidencia en el resto del mundo, aunque sí hay mayor proporción de AVE hemorrágico respecto al isquémico. Es decir, no debería haber un mayor aumento de riesgo de AVE hemorrágico en nuestra población con respecto a la extranjera por el uso de AAS + TACO *versus* sólo TACO.
- El TACO y la AAS son medicamentos disponibles en todo el medio nacional, no siendo un problema para la aplicabilidad local. Además la AAS se utiliza en monodosis diaria, lo que facilita la adherencia a la terapia.

- En resumen, hay poca evidencia en la literatura publicada que muestre beneficio con la adición de AAS en pacientes con TACO, excepto en aquellos con VM, los que presentarían una reducción en el riesgo de eventos tromboembólicos, sin cambios en la mortalidad total ni en el riesgo de eventos hemorrágicos. Se deben considerar siempre las características y preferencias del paciente al respecto y balancear adecuadamente el riesgo y beneficio individual de sangrado *versus* eventos tromboembólicos.

## REFERENCIAS

- 1.- SAPOSNIK S, et al. Stroke in South America: a systematic review of incidence, prevalence, and stroke subtypes. *Stroke* 2003; 34: 2103-8.
- 2.- LAVADOS P, et al. Incidence, 30-day case-fatality rate, and prognosis of stroke in Iquique, Chile: a 2-year community-based prospective study (PISCIS project). *Lancet* 2005; 365: 2206-15.