

## Aspirina previa y evolution en la angina inestable

HORACIO POMES IPARRAGUIRRE

La aspirina posee numerosos efectos fisiologicos, muchos de los cuales son potencialmente beneficiosos. El mecanismo responsable del beneficio en la angina inestable se debe a la inhibición irreversible de la via de la ciclooxigenasa en las plaquetas, que bloquea la formation de tromboxano A2 y la agregacion plaquetaria.

Aunque numerosos estudios evaluaron la eficacia de la aspirina en los sindromes coronarios inestables, el estudio de la Veterans Administration fue el primero en determinar prospectivamente los beneficios del tratamiento con aspirina sobre la reduccion de los eventos cardiacos en pacientes con angina inestable. (1) Posteriormente, los investigadores del estudio RISC probaron el beneficio de la aspirina en pacientes con IAM no Q y angina inestable. (2)

Asimismo, en 1994 el Antiplatelet Trialist's Collaboration realizo una revision cooperativa en la que analizo los resultados de ensayos clinicos randomizados de terapeutica antiplaquetaria en mas de 54.000 pacientes de alto riesgo con enfermedad cardiovascular previa. (3) Estos estudios incluyeron pacientes con infarto previo, accidente cerebrovascular (ACV), ataque isquemico transitorio, angina inestable, angina estable, cirugia de revascularizacion, angioplastia, fibrilacion auricular, valvulopatía y arteriopatía periférica. En estos pacientes, la aspirina redujo un 25% el riesgo de evento vascular siguiente (IAM no fatal + ACV no fatal + muerte vascular). En terminos absolutos, este beneficio evita 50 eventos vasculares por cada 1.000 pacientes con angina inestable tratados por 6 meses y 40 eventos cada 1.000 pacientes con infarto previo, ACV o accidente isquemico transitorio tratados por 2 a 3 años.

Sin embargo, aunque la aspirina demostro que reduce la mortalidad y la progresion hacia el TAM en la angina inestable, los efectos de su utilizacion en forma cronica en pacientes que desarrollan angina inestable no se definio completamente. En este sentido, Tajer y colaboradores, en su trabajo "¿Fracaso antiinflamatorio, antitrombotico o sesgo clinico? Aspirina previa y evolution en la angina inestable: estudio fisiopatologico", que se publica en este numero, analizaron la relacion existente entre el use previo de aspirina en la angina inestable y la fisiopatologia predominante, a traves del estudio de los

marcadores plasmaticos, explorando si la presencia de aspirina previa condiciona una evolution diferente y altera la relacion entre los marcadores y el pronostico.

Para ello, estudiaron 87 pacientes con angina inestable, en quienes se consideraron como, eventos la isquemia recurrente con cambios del ECG, infarto o muerte. Analizaron la influencia del use previo de aspirina (AAS+) sobre: a) niveles de marcadores de actividad inflamatoria (proteina C reactiva), lesion tisular (troponina T) y actividad trombótica (PAI y dimero D), b) la interaccion entre los marcadores y los eventos isquemicos. La primera observation interesante es que la incidencia de eventos fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con use previo de aspirina (AAS+): 38,9% *versus* 15,7%, OR (IC 95%): 3,4 (1,11-10,7),  $p = 0,027$ . Estos resultados, que generan dudas en cuanto a su mecanismo fisiopatologico, tienen antecedentes concordantes y discordantes en la literatura.

En el primer sentido, los estudios multicentricos argentinos ECLA 3 (4) y ENAI (5) confirmaron el mayor riesgo de eventos isquemicos recurrentes en los pacientes que recibian previamente aspirina. Por el contrario, el grupo de Garcia-Dorado y colaboradores (6) estudio una serie de 539 pacientes admitidos consecutivamente en la unidad coronaria, con relacion a la historia medica previa, el use de aspirina y el tipo diagnostico del sindrome isquemico agudo. Entre los 214 pacientes que recibian aspirina, el diagnostico fue IAM en el 24% y angina inestable en el 76%, en comparacion con el 54% y el 46%, respectivamente, entre 325 pacientes que no tomaban aspirina previamente ( $p < 0,0001$ ), con una reduccion del OR para infarto con aspirina del 72% (IC 95%, 59% a 90%). La disminucion del OR fue homogenea en todos los subgrupos estudiados, independientemente de la edad, angina previa e infarto previo. Por analisis multivariado, el use previo de aspirina fue un fuerte predictor de angina inestable *versus* IAM y el unico predictor independiente de IAM no Q *versus* IAM tipo Q. En opinion de los autores, los resultados sugieren que las manifestaciones de los sindromes isquemicos agudos se atenuan con el use previo de aspirina.

Mas recientemente, Borzak y colaboradores (7)

realizaron un analisis retrospectivo de 410 pacientes ingresados en el estudio TIMI 7 de Hirulog en angina inestable. Evaluaron los efectos del uso previo de aspirina y del tratamiento antiisquemico, con respecto a la forma de presentaci3n clinica y la evolucion hospitalaria en pacientes con sindromes isquemicos agudos. A pesar de ser mas anosos y con mayor prevalencia de factores de riesgo, el grupo de pacientes con aspirina previa presento una incidencia significativamente menor de JAM no Q al ingreso (5% versus 14%,  $p = 0,004$ ). Por otro lado, el analisis univariado no demostro diferencias en la evolucion entre los grupos con aspirina previa y sin ella, mientras que en el analisis multivariado, la edad avanzada y los cambios del ECG de ingreso fueron predictivos de eventos isquemicos recurrentes, sin que se verificara asociacion con el uso previo de aspirina.

Teniendo en cuenta que los estudios mencionados se enfocan sobre una poblaci3n con las manifestaciones clinicas de un sindrome isquemico agudo, sorprenden las conclusiones diametralmente opuestas que se presentan sobre los efectos del uso previo de aspirina en la evolucion de estos pacientes. Una primera aproximaci3n para explicar estas diferencias se basaria sobre las diferencias demograficas entre los grupos. De hecho, en el estudio de Tajer y colaboradores que mencionamos, los pacientes del grupo AAS+ presentaban mayores antecedentes de infarto previo, coronariograffa, cirugia de revascularizacion y uso de betabloqueantes. Debe resaltarse que la inclusion de la variable "uso previo de betabloqueantes" en el analisis multivariado neutralizaba el valor pronostico del uso previo de aspirina.

Tambien en el estudio ENAI (5) el antecedente de uso previo de aspirina se asociaba con mayores antecedentes de infarto, hipertension arterial, diabetes, uso de betabloqueantes y enfermedad coronaria cronica. Estos datos sugieren que "parte de la explicacion del comportamiento evolutivo complicado de los pacientes con aspirina previa es atribuible a sus caracteristicas clinicas. Estas diferencias implican un sesgo clinico independiente del uso de aspirina o su accion farmacologica" (Tajer y colaboradores).

El segundo aspecto relevante del estudio de Tajer y colaboradores fue la evaluacion de la relacion entre el uso previo de aspirina y la asociacion con eventos de los marcadores de actividad inflamatoria (proteina C) y actividad trombogenica (dfmero D). Encontraron que el uso previo de aspirina, el nivel elevado de PCR y de dimero D se asociaron con mayores eventos, con OR significativos. En los pacientes con PCR elevada, solo se asociaron con eventos los pacientes que no usaban previamente aspirina. En opinion de los autores, estos hallazgos sustentan la hipotesis de que "la mayor recurrencia isquemica no

es consecuencia de un fracaso antiinflamatorio de la aspirina, y que este mecanismo no parece tener mayor relevancia en la fase aguda".

Por otro lado, la asociacion con eventos del dimero D elevado fue similar en los pacientes con aspirina o sin ella, mientras que el uso previo de aspirina no neutraliza la asociacion del dfmero D elevado con mayor incidencia de eventos. Esto sugiere a los autores que el mecanismo involucrado en el "fracaso" de la aspirina consistirfa en una limitaci3n en su papel antitrombotico. Esto tendria, en opinion de los autores, implicaciones terapeuticas relevantes: los pacientes tratados previamente con aspirina se beneficiarian mas con los nuevos agentes antiplaquetarios (inhibidores de la glucoproteina IIb/IIIa) y antitromboticos (heparinas de bajo peso molecular), que quizas tendrfa menor utilidad en los pacientes virgenes de aspirina.

Finalmente, la principal conclusion de este estudio, que constituye una hipotesis provocativa para ser investigada en ensayos clinicos randomizados con nuevos y mas potentes agentes antitromb3ticos, radica en la sugerencia de que existirian condiciones en las cuales la aspirina podria "fallar" en proveer un efecto beneficioso antitrombotico completo. Una sobresaliente revision de Folts y colaboradores (8) recientemente incursiono en esta perspectiva sobre los potenciales problemas de la aspirina como agente antitrombotico, donde compararon los estudios en un modelo en animal con los ensayos clinicos. En un modelo canino de estenosis coronaria, la arteria circunfleja fue disecada introduciendose una sonda electromagnetica para medicion continua del flujo sanguineo. Se coloc6 un cilindro plastico externo que producfa una estenosis del 70% con dano intimal. En estas condiciones experimentales, el flujo coronario peri3dicamente declinaba a cero, produciendo isquemia miocardica. Luego, subitamente el flujo retornaba a to normal con el consiguiente alivio de la isquemia. Se mostro que la declinacion del flujo era causada por un trombo rico en plaquetas que se formaba en la luz estenosada, para luego lisarse y embolizar distalmente, provocando la restauraci3n del flujo. Este modelo demostro *in vivo* que la oncusion aguda peri3dica por un trombo rico en plaquetas, seguida por su embolicacion, podia ocurrir en la arteria coronaria canina estenosada y con dano intimal, produciendo reducciones ciclicas del flujo coronario.

Este modelo de trombosis coronaria experimental con flujo ciclico sugiere que la elevacion de las catecolaminas plasmaticas, las fuerzas de tension parietal actuando sobre las plaquetas en el lumen estenosado y multiples estmulos pueden activar las plaquetas a traves de diferentes mecanismos que pueden llevar a la trombosis a pesar del tratamiento

con aspirina. La acción de la aspirina es limitada, ya que solo bloquea algunos estímulos dejando vías independientes activadas a través de las cuales puede precipitarse la trombosis coronaria. Estas vías incluyen la trombina y los sustratos trombogénicos de la pared arterial, como el factor tisular. Nuevos agentes que bloquean los receptores de ADP o regulan el calcio citosólico plaquetario libre, como los dadores de óxido nítrico, pueden ser más potentes que la aspirina. Los agentes que bloquean los receptores GP lib/Ma inhiben la unión del fibrinógeno a las plaquetas, independientemente del estímulo activador, y demostraron, en el modelo de flujo cíclico, que podrían ser significativamente más potentes que la aspirina como agente antitrombótico.

Cualquiera que sea la causa final de la diferente evolución de los pacientes que presentan un cuadro de angina inestable bajo tratamiento previo con aspirina, las hipótesis planteadas por Tajer y colaboradores constituyen un esfuerzo interesante para contribuir a dilucidar los mecanismos fisiopatológicos involucrados y sirven de base para la investigación clínica de nuevos agentes antiplaquetarios más potentes, frente al problema de la falta de efectividad antitrombótica de la aspirina.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Lewis HD, Davis JW, Archibald DG y col. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina: results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1983; 309: 396-403.
2. The RISC Group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet* 1990; 336: 827-830.
3. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet treatment, I: prevention of vascular death, MI and stroke by prolonged antiplatelet therapy in different categories of patients. *Br Med j* 1994; 308: 235-246.
4. Bazzino O, Diaz R, Tajer C y col. Clinical predictors of in-hospital prognosis in unstable angina. *Am Heart j* 1999; 137: 322-331.
5. Tajer C, Grancelli H, Hirschson Prado A y col. Enalapril in unstable angina: a randomized double blind multicentre trial. *Eur Heart j* 1995; 6: 259.
6. Garcia-Dorado D, Theroux P, Tornos P y col. Previous aspirin use may attenuate the severity of the manifestation of acute ischemic syndromes. *Circulation* 1995; 92: 1743-1748.
7. Borzak S, Cannon CP, Kraft PL y col. Effects of prior aspirin and anti-ischemic therapy on outcome of patients with unstable angina. *Am J Cardiol* 1998; 81: 678-681.
8. Folts JD, Schafer AI, Loscalzo J y col. A perspective on the potential problems with aspirin as an antithrombotic agent: a comparison of studies in an animal model with clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 295-303.