

Aspirina, inflamación y trombosis

Resistencia a la aspirina, ¿llegó el momento de detectarla y ajustar el tratamiento en cada paciente?

ADRIAN CHARASK

INTRODUCCION

La aspirina (AAS) es el tratamiento de primera elección para prevenir las complicaciones de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. La utilización de AAS en el mundo es impactante; sólo en los Estados Unidos se consumen 35 toneladas por día. El beneficio ha sido bien demostrado en múltiples ensayos clínicos, resumidos en el Antithrombotic Trialists' Collaboration: (1) más de 200.000 pacientes tratados y una reducción de los eventos vasculares isquémicos del 22% y hasta del 50% en la angina inestable.

La prevención de eventos vasculares se ha atribuido a su efecto antiagregante plaquetario. En los últimos años la actividad inflamatoria se ha relacionado como un mecanismo patógeno en la enfermedad cardiovascular. A ese nivel, *in vitro* la AAS sólo podría actuar en dosis elevadas. (2)

En prevención primaria, Ridker y colaboradores (3) demostraron que la AAS en dosis bajas redujo la incidencia de IAM y accidente cerebrovascular en el largo plazo y su beneficio se concentró en la población con elevación de proteína C reactiva (PCR). La interpretación de este hallazgo podría ser que este subgrupo de pacientes presenta mayor actividad inflamatoria que induce una tendencia a la agregación plaquetaria, la cual es inhibida por la AAS o bien que la AAS ejercería un efecto antiinflamatorio aun con esas dosis bajas.

El uso previo de aspirina como un marcador de mayor riesgo en el SCA

Paradójicamente a estos hallazgos favorables de la AAS, los pacientes que desarrollan un síndrome isquémico agudo sin elevación del ST (SIA sin ST) y vienen previamente medicados con AAS presentan peor evolución clínica, observación confirmada en los estudios nacionales ECLA (4) y ENAI. (5) La mitad de los pacientes venían tratados previamente con AAS y tuvieron una incidencia mayor de eventos isquémicos. Giorgi y colaboradores, (6) en un estudio reciente, no hallaron que la AAS fuera una variable independiente de mortalidad a los 180 días. Estas observaciones quizá puedan explicarse de acuerdo con el menor número de pacientes estudiados y con el tipo de modelo multivariado que se construya. En el trabajo de Tajer y colaboradores (7) cuando se agregaba el uso previo de betabloqueantes, la AAS dejaba de ser una variable independiente de riesgo clínico. Otro

elemento que también podría interactuar en los hallazgos negativos del trabajo de Giorgi y colaboradores es que el poder de la muestra haya sido insuficiente para detectar una mortalidad mayor en los pacientes tratados previamente con AAS, dado que éste es un punto final con baja prevalencia (5%). Incluso en estudios de más de 5.000 pacientes los autores prefirieron considerar la asociación de muerte o infarto (15%). (8)

Antman y colaboradores demostraron en más de 4.000 pacientes una incidencia mayor de complicaciones en los pacientes tratados previamente con AAS de una relevancia tal que se ha incorporado como una variable independiente de riesgo en el puntaje TIMI, con el mismo peso que la detección de troponina elevada o alteración del ST. (9) Estos hallazgos se repiten en otras series, aun con el doble de pacientes. (8)

¿Cuál es el motivo de que los pacientes que desarrollan un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable, infarto no Q) tratados previamente con AAS tengan peor pronóstico?

Discutiremos las diferentes explicaciones que se le han dado a este hallazgo y su posible proyección a la clínica.

1. Relación de los antecedentes clínicos con la peor evolución

El primer motivo de interpretación sencilla es que el tratamiento previo con AAS selecciona una población de pacientes de mayor riesgo clínico evidente por una prevalencia mayor de antecedentes coronarios (infarto previo, angioplastia, cirugía, entre otros) que justifican su peor evolución. Sin embargo, al investigar en el análisis multivariado la importancia de la AAS previa respecto de otras variables, ésta continúa siendo un marcador de riesgo independiente. Con las limitaciones comentadas de los diferentes modelos multivariados, es posible postular que *el peor pronóstico de los pacientes que reciben AAS previa no sólo se debe a un sesgo clínico, sino que contiene otro mensaje clínico y fisiopatológico.*

2. La aspirina evitó un gran infarto pero dejó al paciente en una condición todavía inestable

Es posible que la AAS haya evitado un infarto y que de tal manera haya dejado al paciente con una angina inestable aún no resuelta, de modo que la recurrencia

isquémica podría ser mayor. El estudio de García-Dorado y colaboradores (10) sustenta esta hipótesis, al detectar que los pacientes que no toman previamente AAS tienen el doble de posibilidad de debutar con un infarto de miocardio. Asimismo, Kenon y colaboradores (11) observaron que los pacientes que no tomaban AAS tienen una prevalencia mayor de troponina positiva al ingreso, lo cual implica también peor evolución y concluye además que la injuria miocárdica es el mayor mecanismo involucrado en la modificación de los reactantes de fase aguda y esto justificaría su asociación de PCR positiva.

3. Exploración de mecanismos fisiopatológicos. Inflamación y trombosis

El estudio de Guetta y colaboradores, "Interacción entre el valor pronóstico de la proteína C reactiva y el uso previo de aspirina en pacientes con angina inestable en fase hospitalaria", que se publica en este número de la Revista Argentina de Cardiología (12) contribuye a incrementar la información y la comprensión de este problema. En este estudio de cohorte prospectivo de 243 pacientes con angina inestable (AI), los autores comunican que los pacientes tratados con aspirina tuvieron una incidencia combinada de infarto, muerte o angina refractaria mayor que los pacientes sin aspirina previa. Los autores analizaron los niveles de proteína C reactiva (PCR) y encontraron que los valores fueron similares con tratamiento previo o no con aspirina. Efectuaron a su vez una observación muy interesante: estratificados los pacientes de acuerdo con niveles elevados o bajos de PCR, la aspirina previa fue un predictor independiente de evento combinado solamente en aquellos pacientes con niveles bajos de PCR (OR 4,7, IC 95% 1,3-17,0; $p = 0,02$) sin implicaciones pronósticas en pacientes con niveles elevados.

¿Cuál es el mensaje fisiopatológico contenido en estos hallazgos?

Para comprender el mecanismo del aumento de riesgo observado en pacientes tratados previamente con aspirina, ha sido de interés en analizar la relación entre la aspirina los marcadores de actividad inflamatoria y su interacción y, recientemente, el aporte de los efectos terapéuticos adicionales luego del ingreso.

Podríamos proponer dos posibles explicaciones fisiopatológicas, descartada la opción de que el motivo es sólo la pertenencia a un grupo con mayores antecedentes coronarios.

- La aspirina ha sido superada en su capacidad antitrombótica, por refractariedad a su acción o por la suma de estímulos trombogénicos más fuertes.
- La aspirina ha sido superada en su capacidad antiinflamatoria, si éste es un mecanismo primordial de su acción preventiva, lo cual todavía es muy dudoso de afirmar.

Algunos hallazgos de los estudios respecto de la interacción entre PCR y aspirina previa pueden aportarnos elementos para replantear este problema.

El estudio de Guetta y colaboradores (12) concluyó que la utilización previa de AAS es predictora de eventos sólo en aquellos pacientes comprendidos en los dos terciles más bajos de la PCR y no modifica los niveles de PCR.

La PCR es un marcador de inflamación y se ha demostrado que es una variable independiente de riesgo en los SIA sin ST; sin embargo, el efecto de la AAS sobre los niveles de PCR es controversial. El estudio de Feldman y colaboradores (13) encuentra en gente sana que la PCR no se modifica con dosis bajas de AAS y, por el contrario, detecta una disminución total de los niveles de tromboxano, producto de su acción antiagregante plaquetaria. Los estudios de Guetta y Giorgi aportan nueva evidencia de que los niveles de PCR no varían con la administración previa de AAS en los pacientes que desarrollan un SIA sin ST. Estos resultados también coinciden con otros estudios. (7-11) Esto implicaría una evidencia indirecta de que es poco probable que la AAS actúe como antiinflamatorio con la dosis baja que habitualmente se utiliza.

Otra manera de comprobar si el mensaje del uso previo de AAS y su mayor riesgo tiene alguna relación con mecanismos antiinflamatorios, es evaluar si modifica la incidencia de eventos de acuerdo con la presencia de PCR positiva o negativa.

Giorgi y colaboradores observaron que los pacientes con un SIA sin ST, que no están tratados previamente con AAS y presentan PCR positiva, tienen un riesgo mayor de mortalidad a los 6 meses -hallazgos similares han sido publicados por otros autores (7-11)-, mientras que cuando vienen recibiendo AAS la PCR elevada tiene un valor pronóstico menor. Si estos resultados provinieran de un estudio aleatorizado concluiríamos que la AAS atenúa los efectos de la inflamación en los SIA sin ST (la PCR no tiene implicación pronóstica si recibe aspirina previa). Sin embargo, no se trata de un estudio controlado: existen variables clínicas que pueden haber influido y generado un sesgo de inclusión que determina en realidad una evolución peor en los pacientes no tratados previamente con AAS y PCR positiva.

En segundo lugar también debemos situarnos en el contexto de que todos los pacientes, en quienes se evalúan eventos en el largo plazo, serán tratados al ingreso en la unidad coronaria con AAS (más del 90% son tratados con AAS, encuesta SAC); entonces:

¿Por qué los pacientes con PCR positiva al ingreso y que se encuentran vírgenes de medicación van a tener una evolución clínica peor que aquellos que ya vienen tratados con AAS (posiblemente refractarios a la medicación)?

Una falla en su eventual mecanismo antiinflamatorio no parece la mejor explicación: como modelo conceptual, cabría esperar que los pacientes que ingresan con PCR elevada y tomando aspirina tengan un riesgo mayor que aquellos que tienen PCR elevada sin aspirina, dado que a éstos se les sumará la aspirina en el tratamiento y en los primeros esa instancia

ya fue agotada. La observación clínica no sólo no confirma este modelo, sino que revierte el hallazgo: la PCR tiene poca o nula implicación pronóstica si el paciente viene recibiendo AAS y se constituye en un marcador de riesgo justamente en los que no la vienen recibiendo. La explicación de este "fracaso previo" de la aspirina quizá provenga de aspectos vinculados con la trombosis y no con la inflamación.

Actividad antitrombótica

Una de las interpretaciones posibles es que la AAS haya fallado en su efecto antiagregante, lo cual fue evaluado recientemente por Gum y colaboradores. (14). Analizaron la prevalencia y las implicaciones clínicas de la resistencia a la AAS (RAAS) en 326 pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria y cerebral vascular estable, tratados con 325 mg de AAS por día. La antiagregación inducida por ADP y ácido araquidónico se midió con un agregómetro óptico de plaquetas. Relacionaron este hallazgo con el desarrollo en el seguimiento de dos años de un evento combinado de muerte, infarto o accidente cerebrovascular. El 5,2% de la población tenía RAAS, variable ésta que era independiente, asociada con el evento combinado (HR = 4,14, IC 95% 1,42-12,0; p < 0,009).

No hay en la actualidad estudios de este tipo en los SIA sin ST

Sin embargo, los resultados de estudios de intervención hacen suponer en forma indirecta que en este contexto existe una falla antiagregante o RAAS. El estudio CURE (15) demuestra que el agregado de clopidogrel, que inhibe la agregación plaquetaria inducida por ADP en los pacientes tratados con AAS, reduce la incidencia de eventos. Asimismo, los pacientes tratados con AAS previa tienen una actividad trombotica mayor detectada por elevación del dímero D. (7) A favor de esta interpretación fisiopatológica, los subestudios TIMI 11 B y ESSENCE (16) encontraron que el beneficio de la enoxaparina se concentra especialmente en aquellos pacientes con utilización de AAS previa, lo cual hace sospechar que el uso de previo de AAS en los SIA sin ST selecciona a un grupo de mayor actividad trombotica. *O expresado en otros términos, que el paciente que llega a un síndrome coronario agudo tratado con aspirina requiere algo más para frenar su evolución clínica a la trombosis coronaria, como otra medicación antiagregante o heparina. Clínicamente, se ha superado su capacidad antitrombótica.*

Conclusiones e implicaciones clínicas

Los pacientes con SIA sin ST y que toman AAS previo a la internación presentan peor pronóstico, en parte por los antecedentes coronarios asociados y por otra parte probablemente por una resistencia a la aspirina o la existencia de mecanismos protrombóticos no controlados. Es muy poco probable, en base a los hallazgos de estudios previos y a la contribución de Guetta y

colaboradores en este número, que la explicación se vincule con algún aspecto antiinflamatorio. El mecanismo de riesgo trombotico se sostiene en forma indirecta por la mejor evolución clínica con el agregado de nuevos agentes antiplaquetarios y antitrombóticos.

Es necesario que se investigue la actividad antiplaquetaria de la aspirina y su refractariedad parcial o total en el síndrome coronario agudo, ya que podría contribuir en parte a dilucidar este tema y mejorar el enfoque terapéutico.

Quedan muchos interrogantes de la relación entre AAS en las dosis habituales e inflamación, por lo que se necesitan estudios controlados con dosis bajas y altas de AAS. También es evidente que ha llegado el momento de evaluar el papel de los fármacos antiinflamatorios, antiguos o nuevos, como los inhibidores de la COX-2, cuyos primeros resultados parecen ser alentadores. (17)

BIBLIOGRAFIA

1. No authors listed. 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.
2. FitzGerald GA. Parsing an enigma: the pharmacodynamics of aspirin resistance. *Lancet*.2003;361:542-4.
3. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973-9.
4. Bazzino O, Díaz R, Tajer C, Paviotti C, Mele E, Trivi M, et al. Clinical predictors of in-hospital prognosis in unstable angina: ECLA 3. The ECLA Collaborative Group. *Am Heart J* 1999;137:322-31.
5. Tajer C, Grancelli H, Hirschson Prado A, Barrero C, Gagliardi J, González M y col. Enalapril en la angina inestable. Estudio multicéntrico ENAI. *Rev Argent Cardiol* 1996;64:31-47.
6. Giorgi MA, Ahuad Guerrero RA, Bazzino O, Guzmán L, Sosa Liprandi MI, Fuselli J y col. Relación entre el uso previo de aspirina y el valor pronóstico de la proteína C reactiva en síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST. *Rev Argent Cardiol* 2003;71: 31-5.
7. Tajer C, Hirschson Prado A, Castagnino J, Altman R, Barrero C, Salzberg S y col. ¿Fracaso antiinflamatorio, antitrombótico o sesgo clínico? Aspirina previa y evolución en la angina inestable: estudio fisiopatológico. *Rev Argent Cardiol* 1999; 67:137-47.
8. Alexander JH, Harrington RA, Tuttle RH, Berdan LG, Lincoff AM, Deckers JW, et al. Prior aspirin use predicts worse outcomes in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. PURSUIT Investigators. Platelet IIb/IIIa in unstable angina: receptor suppression using integrilin Therapy. *Am J Cardiol* 1999;83:1147-51.
9. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000;284:835-42.
10. García-Dorado D, Theroux P, Tornos P, Sambola A, Oliveras J, Santos M, et al. Previous aspirin use may attenuate the severity of the manifestation of acute ischemic syndromes. *Circulation* 1995;92:1743-8.
11. Kennon S, Price CP, Mills PG, Ranjadayalan K, Cooper J, Clarke H, Timmis AD. The effect of aspirin on C-reactive protein as a marker of risk in unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1266-70.
12. Guetta JN, Fuselli JJ, Boissonnet CP, Correa V, Krotto K, Barrero C y col. Interacción entre el valor pronóstico de la proteína C reactiva y el uso previo de aspirina en pacientes con angina inestable en fase hospitalaria. *Rev Argent Cardiol* 2003;71:

13. Feldman M, Jialal I, Devaraj S, Cryer B. Effects of low-dose aspirin on serum C-reactive protein and thromboxane B2 concentrations: a placebo-controlled study using a highly sensitive C-reactive protein assay. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:2036-41.

14. Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, White J, Topol EJ. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:961-5.

15. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*

2001;345:494-502.

16. Santopinto J, Gurfinkel EP, Torres V, Marcos E, Bozovich GE, Mautner B, et al. Prior aspirin users with acute non-ST-elevation coronary syndromes are at increased risk of cardiac events and benefit from enoxaparin. *Am Heart J* 2001;141:566-72.

17. Altman R, Luciardi HL, Muntaner J, Del Rio F, Berman SG, López R, et al. Efficacy assessment of meloxicam, a preferential cyclooxygenase-2 inhibitor, in acute coronary syndromes without ST-segment elevation: the Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Unstable Angina Treatment-2 (NUT-2) pilot study. *Circulation* 2002;106:191-5.