

ORIGINAL

Beneficios del ácido acetilsalicílico en la recurrencia de trombosis venosa profunda de miembros inferiores en pacientes mayores de 70 años



X. Jiménez Guiu*, A. Romera Villegas, F.J. Martí Mestre, A. Riera Mestre y R. Vila Coll

Servicio de Angiología y Cirugía Vasculard, Hospital Universitari de Bellvitge, Hospitalet del Llobregat, Barcelona, España

Recibido el 5 de octubre de 2016; aceptado el 1 de noviembre de 2016

Disponible en Internet el 13 de diciembre de 2016

PALABRAS CLAVE

Trombosis venosa profundas;
Ácido acetilsalicílico;
Prevención secundaria

Resumen

Introducción: El riesgo de recurrencia, después de un episodio de trombosis venosa profunda, está entre el 7-20% en los 2 años posteriores a la retirada de la anticoagulación. El objetivo de este trabajo es valorar el papel del ácido acetilsalicílico (AAS) en la recurrencia de trombosis venosa profunda, una vez finalizado el tratamiento anticoagulante en pacientes de 70 años o mayores, en nuestra población.

Material y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo de casos y controles de pacientes que presentaron un primer episodio de trombosis venosa profunda de miembros inferiores, confirmado por ecografía-Doppler, durante el período de enero de 2008 hasta diciembre de 2009. Se valoró, mediante revisión de historias clínicas, la presencia de recidiva en los 3 años siguientes al tratamiento anticoagulante mediante los controles en consultas externas, y la presencia o no de tratamiento con AAS por cualquier enfermedad de base.

Resultados: Incluimos en el estudio un total de 246 pacientes con una media de edad de 78,7 años. Se dividieron los pacientes en 2 grupos, el grupo A (n = 106) formado por pacientes que tomaban AAS por cualquier enfermedad de base; y el grupo B (n = 140) formado por pacientes que no tomaban AAS. Se observó recidiva de trombosis venosa profunda en 28 pacientes del estudio (11,5%), registrándose 13 en el grupo A (12,3%) y 15 en el grupo B (10,7%), sin observarse diferencias estadísticamente significativas (p = 0,70).

Conclusiones: En nuestra población mayor de 70 años, el tratamiento con AAS no parece disminuir la tasa de recidivas de trombosis venosa profunda.

© 2016 SEACV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: xjimenezg@bellvitgehospital.cat (X. Jiménez Guiu).

KEYWORDS

Deep vein thrombosis;
Acetylsalicylic acid;
Secondary prevention

Benefits of acetylsalicylic acid in the recurrence of deep vein thrombosis of the lower limbs in patients over 70 years-old**Abstract**

Introduction: The risk of recurrence after an episode of deep vein thrombosis is between 7% and 20% in the 2 years after withdrawal of anticoagulants. The main objective of this article is to study the role of acetylsalicylic acid in the recurrence of deep vein thrombosis once the anticoagulation treatment has ended in patients of 70 years-old and over.

Material and methods: A retrospective study was conducted on patients that presented with a first episode of lower limb deep vein thrombosis confirmed by Doppler-ultrasound between the period of January 2008 and December 2009. Their clinical charts were reviewed for the presence of recurrence in the three years following anticoagulation treatment whilst on out-patient follow-up, as well as whether they were on treatment with acetylsalicylic acid for any underlying disease.

Results: The study included 246 patients, with a mean age of 78.7 years. The patients were divided into two groups: Group A (n = 106) consisted of patients who took acetylsalicylic acid; and Group B (n = 140) consisted of patients who did not take acetylsalicylic acid. Recurrence of deep vein thrombosis was observed in 28 patients (11.5%), 13 patients in Group A (12.3%) and 15 patients in Group B (10.7%), without observing any statistically significant differences ($P = .70$)

Conclusions: In our population aged 70 years-old and over, it seems that the treatment with acetylsalicylic acid has no influence on deep vein thrombosis recurrence.

© 2016 SEACV. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El riesgo de recurrencia después de un episodio de trombosis venosa profunda (TVP) no es despreciable, siendo entre el 7-20% en los 2 años posteriores a la retirada de la anticoagulación¹. El período de mayor tasa de recurrencias se sitúa dentro del primer año, con una incidencia acumulada del 7%².

Para disminuir el riesgo de recidiva de TVP se han estudiado alternativas distintas a los antagonistas de la vitamina K como el uso del ácido acetilsalicílico (AAS). En 2012 surgieron 2 ensayos clínicos randomizados, WARFASA y ASPIRE, que han demostrado tasas de disminución de recurrencia de TVP, después de un primer episodio del 32%^{3,4}, con la administración de 100 mg de AAS cada 24 h. En ambos estudios la media de edad fue muy joven, 54-55 y 61,9-62,1 años, respectivamente, y se excluyeron a los pacientes neoplásicos, que forman gran parte de los pacientes que vemos habitualmente con TVP.

El objetivo de nuestro estudio es valorar el papel del AAS en la recurrencia de TVP, una vez finalizado el tratamiento anticoagulante en pacientes de 70 años o mayores en nuestra población habitual.

Material y métodos

Se ha realizado un estudio observacional, retrospectivo de casos y controles de pacientes que presentaron un primer episodio de TVP de miembros inferiores, confirmado por ecografía-Doppler durante el período de enero de 2008 hasta diciembre de 2009.

Los criterios de inclusión fueron aquellos pacientes con diagnóstico de TVP de miembros inferiores, confirmado ecográficamente. Se excluyeron las pacientes embarazadas y los pacientes que presentaran alguna trombofilia primaria conocida.

Seguendo el protocolo de nuestro hospital, los pacientes con TVP de miembros inferiores fueron anticoagulados durante 6 meses (iniciando heparina de bajo peso molecular ajustada a peso, y migrando a antagonistas de la vitamina K siempre que no hubiera contraindicación). En caso que presentaran una neoplasia concomitante solo se administraba heparina de bajo peso molecular ajustada al peso, y ampliando el tratamiento hasta un año.

El seguimiento fue clínico y hemodinámico, en consultas externas. Se realizó una historia clínica, exploración física y eco-Doppler venoso de MMII bilateral a todos pacientes a los 6, 12, 18, 24 y 36 meses. Los datos se obtuvieron de manera retrospectiva mediante revisión de las correspondientes historias clínicas.

La recurrencia de TVP se definió como la pérdida de la compresibilidad de un segmento venoso previamente sano o en la extremidad contralateral.

Se seleccionaron a los pacientes de 70 años o mayores, y se dividieron en 2 grupos de estudio. El grupo A formado por aquellos pacientes que tomaban AAS por cualquier enfermedad de base, y el grupo B formado por los pacientes que no tomaban AAS.

La variable principal estudiada fue la presencia de recidiva de TVP, diagnosticada mediante eco-Doppler venoso.

Las variables secundarias estudiadas fueron la edad, el sexo, la presencia de neoplasia, el tiempo hasta la recidiva y los factores de riesgo cardiovascular: tabaco, hipertensión, diabetes mellitus y dislipemia.

Tabla 1 Datos clínicos de los pacientes de los grupos A y B

Características poblacionales	Grupo A, AAS n = 106	Grupo B, no AAS n = 140	Valor de p
Edad (años), media \pm DE	77,7 \pm 8,5	79,9 \pm 8,6	0,16
Varones, n (%)	48 (48,2)	66 (47,1)	0,77
Tabaquismo activo, n (%)	7 (6,6)	4 (2,8)	0,25
DM, n (%)	30 (28,3)	23 (16,4)	0,02
HTA, n (%)	73 (68,8)	65 (46,4)	0,01
DLP, n (%)	57 (53,7)	18 (12,8)	0,00
Neoplasia, n (%)	22 (20,7)	60 (42,8)	0,00

AAS: ácido acetilsalicílico; DE: desviación estándar; DLP: dislipemia; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial.

Las variables cuantitativas se describieron mediante medias, desviaciones típicas y rangos, y las variables categóricas mediante los números y sus porcentajes correspondientes. El test de Chi-cuadrado se utilizó para contrastar la independencia entre las variables categóricas. Dentro del grupo de pacientes que presentaron recidiva de TVP, se construyeron curvas de Kaplan-Meier para estudiar el tiempo hasta el evento «recidiva» y se compararon mediante el test de *log-rank*. Los valores de *p* por debajo de 0,05 fueron considerados estadísticamente significativos. Los análisis estadísticos fueron realizados con el paquete SPSS® v.2.

Resultados

De los 398 pacientes con un episodio TVP de miembros inferiores, confirmado por ecografía-Doppler durante el período de enero 2008 hasta diciembre de 2009, se seleccionaron los 246 pacientes de 70 años o mayores.

Se incluyeron en este estudio 117 varones (47,6%) y 129 mujeres, con una media de edad de 78,7 años (70-107 años). La media de tiempo de seguimiento fue de 28,3 \pm 13 meses. No se completó el seguimiento establecido de 36 meses en todos los pacientes debido a la elevada mortalidad del grupo de estudio (34,4% en el período observado), siendo causada mayoritariamente por enfermedad neoplásica (42,6%).

Se dividió la muestra en 2 grupos de estudio: el grupo A fue formado por aquellos pacientes que tomaban AAS por cualquier enfermedad de base (n = 106), y el grupo B por los que no tomaban AAS (n = 140). Las características demográficas y los factores de riesgo cardiovascular de ambos grupos se describen en la [tabla 1](#).

No encontramos diferencias estadísticamente significativas en cuanto al sexo, ni a la proporción de fumadores entre los 2 grupos de estudio. La prevalencia de diabetes mellitus, hipertensión arterial y dislipemia fueron mayores en el grupo A, y hubo mayor porcentaje de pacientes con neoplasia activa en el grupo B.

Se observó recidiva de TVP en 28 pacientes del estudio (11,4%), registrándose 13 recidivas en el grupo A (12,3%), y 15 en el grupo B (10,7%), sin observarse diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (*p* = 0,70).

La media de tiempo de presentación fue de 19,1 \pm 2 meses, siendo de 24 meses en el grupo A y de 13 meses en el grupo B (*p* = 0,037) ([fig. 1](#)).

Discusión

Los pacientes con TVP tienen un alto riesgo de recurrencia, una vez finalizado el tratamiento anticoagulante¹.

Existen otros factores de riesgo independientes para el desarrollo de otro episodio de TVP, que son la presencia de neoplasia activa concomitante, que esta sea proximal o la anticoagulación durante un tiempo insuficiente^{2,5,6}.

La edad representa un factor de riesgo bastante discutido en la literatura. En 1998 un estudio publicado por White et al., que incluía 36.924 pacientes, situaba la edad como factor de riesgo independiente de recurrencia⁷. Otro estudio reciente publicado por Christiansen et al., en 2010, caso-control prospectivo con inclusión de 474 pacientes, no encontraron diferencias significativas en el análisis multivariante en términos de recurrencia de TVP, según la edad de los participantes⁸. Este resultado se ha repetido en otros trabajos^{2,5,9}, con lo que algunos autores concuerdan en que la edad influye dependiendo de los otros factores de riesgo de recidiva de TVP.

En la práctica clínica habitual, la terapia anticoagulante se interrumpe cuando el riesgo de sangrado o de continuar con el tratamiento anticoagulante es mayor que el riesgo de recurrencia de TVP.

La tasa de hemorragias mayores en pacientes en tratamiento con anti-vitamina K está estimado entre el 2-25% en el intervalo terapéutico habitual (INR entre 2,0-3,0). Para intentar disminuir este riesgo existen estudios con tratamiento a dosis infraterapéuticas con antagonistas de la vitamina K, sin llegar a conseguir el efecto deseado¹⁰. Así mismo se han estudiado otros tratamientos como las estatinas¹¹ o los antiagregantes plaquetarios.

El beneficio de la terapia con antiagregantes en la prevención secundaria de tromboembolismo venoso, fue investigado por primera vez por Steele en un estudio randomizado de 39 pacientes, publicado en 1980, en el que demostraba dicha teoría¹².

Su eficacia tiene una explicación fisiológica posible, dada la función de las plaquetas en la formación del trombo venoso y el aumento de los niveles de los marcadores plaquetarios y de los factores de activación endotelial en pacientes con TVP¹³.

Estos resultados han sido corroborados últimamente en 2 ensayos clínicos: WARFASA y ASPIRE.

El estudio WARFASA³, publicado en mayo de 2012, tenía un diseño multicéntrico, randomizado y doble ciego e incluía a 403 pacientes. Demostró una disminución de las

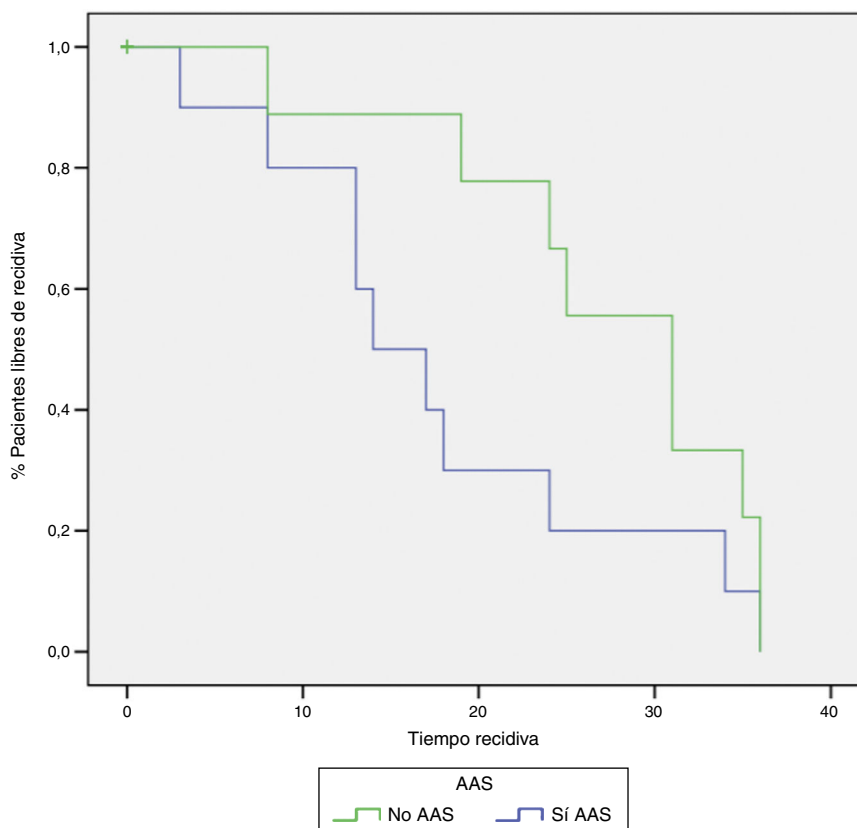


Figura 1 Curva de Kaplan-Meier donde se muestra el porcentaje de pacientes libres de recidiva por unidad de tiempo (meses), dentro del grupo de pacientes que presentaron recidiva de TVP ($p = 0,037$).

recurrencias de tromboembolismo venoso de aproximadamente un 40% en los pacientes que recibieron 100 mg de AAS *a posteriori* de los 6 meses de la anticoagulación reglamentaria, respecto a los tratados con placebo y sin presentar un aumento de las complicaciones hemorrágicas.

El estudio ASPIRE⁴, publicado en noviembre de 2012, con la inclusión de 822 pacientes, siguiendo el mismo diseño, demostró una disminución de los eventos vasculares mayores definidos como tromboembolismo venoso, infarto de miocardio, accidente cerebral vascular y/o muerte por causa cardiovascular en los pacientes que recibieron AAS.

En dichos estudios la media de edad era muy joven, de 54 y 62 años, respectivamente, y se excluyeron a los pacientes neoplásicos, que conforman una gran parte de los pacientes que encontramos en la práctica clínica diaria.

Nuestro estudio ha querido mostrar los datos que tenemos en nuestro entorno habitual. Hemos observado un porcentaje de recurrencia distinto a los estudios de referencia, siendo del 11,3%, respecto a WARFASA y ASPIRE que la sitúan en el 17-15,8% respectivamente. Este hecho pudiera ser causado por incluir pacientes oncológicos, aumentando la tasa de mortalidad de la muestra y disminuyendo considerablemente la probabilidad de recidiva, junto al hecho del mantenimiento durante un año de la anticoagulación en este perfil de pacientes¹⁴.

En nuestra población hemos observado un porcentaje de recidivas en el grupo en tratamiento con AAS similar al grupo de tratamiento sin AAS (12,26 vs. 10,71%). Aún y así, se objetivó un aumento en el tiempo libre de recidiva en los

pacientes en tratamiento con AAS. Aunque el modelo de estudio no sea el idóneo, puede ser un punto de partida distinto para futuras publicaciones.

En este trabajo se presentan diversas limitaciones. Primero de todo, al tratarse de un estudio observacional retrospectivo puede haber un sesgo en la recogida de datos y su interpretación. Segundo, la validez interna de nuestro estudio puede estar alterada por la heterogeneidad de la muestra, y los criterios de inclusión amplios y de exclusión laxos. Tercero, no se contempló la dosis de AAS administrada, ni si se administraban otros fármacos que pudieran alterar la evolución de la TVP, como las estatinas u otros antiagregantes. Cuarto, el grupo de estudio que no recibió AAS tuvieron una mortalidad mucho mayor ya que tenía más proporción de pacientes neoplásicos, evento que creemos relevante en cuanto a la interpretación de los datos.

Conclusión

Según nuestro estudio, y a pesar de las limitaciones del mismo, el AAS no disminuye la tasa de recidivas de TVP en pacientes mayores de 70 años.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana

responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Especial agradecimiento a la Dra. Elena Iborra Ortega, a la Srta. Mireia Cussó Sorribas y a los miembros del curso «*Cómo escribir y publicar un artículo científico*» de la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascolar.

Bibliografía

- Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA*. 2005;293:2352–61.
- Hansson P, Sörbo J, Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis. *Arch Intern Med*. 2000;160:769–74.
- Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K. Low dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2012;367:1979–87.
- 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.
- Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2000;160:761–8.
- Prandoni P, Bernardi E, Marchiori A. The long-term clinical course of acute deep vein thrombosis. *Ann Intern Med*. 1996;125:1–57.
- White RH, Zhou H, Romano PS. Length of hospital stay for treatment of deep venous thrombosis and the incidence of recurrent thromboembolism. *Arch Intern Med*. 1998;158:1005–10.
- Christiansen SC, Lijfering WM, Helmerhorst FM. Sex difference in risk of recurrent venous thrombosis and the risk profile for a second event. *J Thromb Haemost*. 2010;8:2159–68.
- Eischer L, Eichinger S, Kyrle PA. Age at first venous thromboembolism and risk of recurrence. *Medicine*. 2009;88:366–70.
- Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, Rosenberg Y, Eby CS, Deitcher SR, et al., PREVENT Investigators. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2003;348:1425–34.
- Rodríguez AL, Wojcik BM, Wroblewski SK, Myers DD Jr, Wakefield TW, Diaz JA. Statins, inflammation and deep vein thrombosis: A systematic review. *J Thromb Thrombolysis*. 2012;33:371–82.
- Steele P. Trial of dipyridamole-aspirin in recurring venous thrombosis. *Lancet*. 1980;2:1328–9.
- Von Brühl ML, Stark K, Steinhart A, Chandraratne S, Konrad I, Lorenz M, et al. Monocytes, neutrophils, and platelets cooperate to initiate and propagate venous thrombosis in mice in vivo. *J Exp Med*. 2012;209:819–35.
- Louzada ML, Majeed H, Wells PS. Efficacy of low-molecular-weight- heparin versus vitamin K antagonists for long term treatment of cancer-associated venous thromboembolism in adults: A systematic review of randomized controlled trials. *Thromb Res*. 2009;123:837–44.