

Las diversas indicaciones de la aspirina como recurso frente a la cardiopatía isquémica

J. B. Armenteros Lechuga

Introducción

Después de más de un siglo de su descubrimiento, la aspirina se ha convertido casi en una panacea; sintetizada inicialmente como analgésico y antipirético mejor tolerado que los salicilatos, hoy cubre una amplia gama de indicaciones, de las que nos interesan aquí las que conciernen a su papel en la enfermedad cardíaca coronaria.

Recordemos que fue VANE, en 1971, quien demostró su capacidad para interferir la síntesis prostaglandínica a partir del ácido araquidónico, trabajando con homogeneizados de pulmón de cobayo (1). Y que no más tarde SMITH y WILLIS trasladaron estos hechos al concreto terreno de la plaqueta humana (2).

Las plaquetas, como respuesta al deterioro parietovascular se activan, agregándose y liberando su contenido granular, lo que conduce a:

- mayor agregación trombocitaria;
- vasoconstricción, y
- formación eventual de trombos blancos, fibrinoplaquetarios.

Ahora bien, cuando la plaqueta se expone a la influencia de la aspirina, su respuesta a activadores (colágeno, ADP, epinefrina, ác. araquidónico) mengua notablemente. Ello es así porque la aspirina interfiere con la síntesis de tromboxano (TXA₂), dotado de una potente capacidad vasoconstrictora y proagregante: la aspirina actúa procurando la acetilación de un residuo de serina en forma irreversible, impidiendo de este modo la acción de enzimas del tipo ciclooxigenasa e hidroxiperoxidasa (3-4). Los trombocitos resultan extremadamente sensibles a la acción de este fármaco, a tal punto que basta una dosis única de 100 mg. de aspirina para reducir tromboxano hasta en un 98% en

plazo de una hora; incluso 30 mg. diarios determinan anulación de la síntesis del proagregante en forma indefinida.

Es lo cierto que esta misma acción interferente del ác. acetilsalicílico se ejerce también sobre el endotelio vascular, disminuyendo la síntesis de prostaciclina (PGI₂) dotada justamente de acción contrapuesta al tromboxano, vasodilatadora y antiagregante. No obstante, en contraste con la plaqueta, la célula endotelial no ve frenada su función en forma irreversible, de manera que al cabo de unas horas puede recuperar su capacidad sintética de PGI₂.

Se ha intentado, con finalidad antitrombótica, administrar la aspirina de forma que inhibiendo tromboxano no perturbe grandemente la síntesis prostaciclínica: a eso van destinadas las dosis pequeñas (hasta 30 mg. al día) y la administración del fármaco en días alternos; también se ha empleado la aspirina de liberación prolongada, capaz de inhibir plaquetas antes de su primer paso hepático, que la convierte en salicilato, de débil potencia anticiclooxigenasa (5).

Estudiamos a continuación las indicaciones de la aspirina, a la luz de los ensayos recientes, en los siguientes aspectos de la enfermedad cardíaca coronaria:

- I. Angina estable.
- II. Angina inestable.
- III. Infarto agudo de miocardio.
- IV. Prevención primaria del infarto.
- V. Prevención secundaria del infarto.
- VI. Otras indicaciones (angioplastia, bypass).

I. Angina estable

La angina estable se produce por una estenosis coronaria fijada y significativa, que procura

una expresión clínica previsible ante una demanda adicional de oxígeno por el miocardio, por ejemplo, en el curso de un esfuerzo. En este sentido, y mientras la ateromatosis se mantenga estabilizada, parece lógico que la aspirina no deba influenciar la frecuencia de las crisis o su severidad. Pero sabemos que estas placas de ateroma (muchas veces no decisivamente estenosantes, pero dotadas de un «core» de células espumosas muy activo) sufren dehiscencias en su superficie endotelial, que animan a la trombosis secundaria, lo que se va a seguir de agudización del ángor e incluso de la aparición de un infarto agudo de miocardio. Y en este aspecto sí que puede ser de utilidad el uso profiláctico de aspirina, como ha demostrado cumplidamente el PHYSICIANS' HEALTH STUDY, en el que un grupo de 333 varones asignados al azar reciben aspirina o placebo; los sometidos a tratamiento activo ofrecen una reducción de primeros infartos de hasta un 87%, resultado de alta significación (6). CHESEBRO y su grupo llegan a más: para ellos, aspirina (con dipiridamol en su experiencia) es capaz de reducir no sólo la incidencia de IAM, sino la aparición de nuevas placas de ateroma, aunque no influya la progresión lenta y estenosante de las ya existentes (7).

II. Angina inestable

Como es bien sabido, una angina puede ser inestable por aparecer en reposo, ofrecer un curso de rápido progreso, etc., aunque asimismo puede serlo desde la primera crisis. La inestabilidad se basa esencialmente en la agregación plaquetaria y formación de trombos sobre la superficie de las placas de ateroma rotas, propendiendo a la oclusión vascular y catástrofe isquémica (8).

El beneficio de aspirina en esta tesitura parece obvio, aunque no siempre suficiente. Esta posición conceptual recibe su apoyo práctico en cuatro ensayos aleatorizados llevados a cabo hasta el presente, dos de ellos incluyendo mujeres. En ellos se evidencia un rango de reducción en la incidencia de infartos entre los tratados con aspirina oscilante entre el 50 y el 75% (9-10).

III. Aspirina en el infarto de miocardio en marcha

El substrato causal de la necrosis miocárdica es, en la mayor parte de los casos, la aparición de un trombo oclusivo sobre placas ateromatosas maduras, trombo que puede luego ser susceptible de recanalización. El primordial papel terapéutico en estos pacientes lo juegan, por tanto, los agentes trombolíticos, empleados en tiempo y forma oportunos. Pero estos fármacos producen simultáneamente a su acción lítica una activación plaquetaria, capaz de liberar TXA₂ y propender a la reoclusión; la aspirina, asociada a la medicación trombolítica, juega en este punto un útil apoyo.

Esto es lo que demuestra el SECOND INTERNATIONAL STUDY OF INFARCT SURVIVAL, que compendia 17.189 pacientes con diagnóstico clínico de IAM: la administración de 160 mg de aspirina a su entrada en el hospital y luego diariamente durante un mes, fue capaz de reducir los infartos no fatales en un 44% y los fatales en un 21%. Aspirina más estreptokinasa resultó ligeramente superior a estreptokinasa sola y netamente mejor que placebo en cuanto a mortalidad en las primeras 5 semanas, y el beneficio, observado tanto en varones como en mujeres, se mantuvo en los dos años siguientes (11).

Parece, pues, no haber dudas acerca de la conveniencia de emplear aspirina en el infarto reciente, en curso.

IV. Prevención primaria del infarto de miocardio

Tiene como objetivo la minoración en la frecuencia de infartos entre sujetos que no cuentan necrosis miocárdica en sus antecedentes y muchas veces carentes de todo signo de coronariopatía clínica. Podemos preguntarnos: ¿es conducta recomendable consumir sistemáticamente pequeñas dosis de aspirina a título preventivo, a partir de cierta edad que, por ejemplo, en varones puede cifrarse en 50 años? Aquí los resultados parecen más cuestionables, ya que hay experiencias contradictorias.

a) Está, por un lado, el ya mencionado PHYSICIANS' HEALTH STUDY, que incluyó a 22.071 médicos varones americanos, sometidos a un ensayo doble ciego de aspirina (325 mg un día de cada dos) vs. placebo (12). Durante el paso de los 5 años de la experiencia, aspirina redujo el número de infartos a casi la mitad (por un 44%), aunque no influyó sobre la aparición clínica de angina ni sobre la mortalidad global del grupo. Parece que la influencia positiva se ejerció particularmente en sujetos con factores de riesgo para coronariopatía, tales edad igual o superior a 50 años e hipercolesterolemia significativa. Es de señalar que, entre los sometidos a placebo, el suplemento de infartos fue de incidencia prevalentemente matutina, tendencia que no se observó para las necrosis surgidas en sujetos bajo acetyl salicilico.

b) Por su parte, un estudio británico se ha referido a 5.139 médicos de sexo masculino, de los que dos tercios recibieron aspirina a razón de 500 mg diarios (13). Este fármaco no consiguió disminuir la incidencia de IAM ni la mortalidad global. A diferencia del ensayo americano, aquí la dosis fue más alta, los sujetos tenían un promedio superior en edad y el colectivo fue menos voluminoso, entre otros distingos.

En lo que parecen estar de acuerdo ambos ensayos es que la mortalidad global no se reduce, quizá a expensas de una mayor incidencia de ictus hemorrágicos. La respuesta a la cuestión planteada al principio no puede ser generalizadamente positiva, aunque sí lo sea probablemente para concretos grupos con alto riesgo para coronariopatía.

V. Prevención secundaria del IAM

Se refiere a la modificación favorable mediante aspirina del curso ulterior en pacientes que ya han sufrido un IAM, pretendiendo menguar el número de reinartos y a ser posible la mortalidad en su conjunto.

Que sepamos, están publicados siete ensayos con estos puntos finales como objetivo, empleando para ello dosis variables de aspirina (desde 325 a 1.000 mg diarios) aplicadas a

pacientes tras intervalos diversos después del primer infarto. Ninguno de estos estudios aisladamente comunicó reducción en mortalidad global, aunque el metaanálisis de seis de ellos (incluyendo un colectivo de 10.703 sujetos) demostró un descenso de la morbilidad cardiovascular del 21% y de la mortalidad del 16% (14).

Más llamativo resulta el trabajo de ISHIKAWA y su grupo, en base a 1.634 pacientes tratados con aspirina (vs. placebo) desde el 8.º día del infarto (15). Las dosis de aspirina fueron muy pequeñas (50 mg día) y se añadió dipiridamol o ticlopidina. La conclusión es que cualquier grupo en el que se usó aspirina bajaban en forma significativa los eventos cardíacos ulteriores (44%).

Podríamos concluir, por tanto, que, de acuerdo con la información presente, parece autorizado el consumo de aspirina posinfarto en dosis fractas, tanto más cuanto que en estos ensayos no se habla de exceso de patología vasculocerebral hemorrágica.

VI. Otras indicaciones

Angioplastia coronaria

Si la angioplastia implica la introducción de un dispositivo para aplastar la placa ateromatosa y restablecer un buen lumen vascular, el resultado será una superficie agrietada y probablemente apta por la pérdida de endotelio para la agregación plaquetaria y trombogénesis. Bajo esta óptica, la terapia concomitante con aspirina parece de todo punto lógica. Y así se ha confirmado en dos ensayos aleatorizados controlados con placebo, aplicando aspirina (650 y 990 mg por día) junto a dipiridamol y consiguiendo limitar significativamente la tendencia a la reoclusión del vaso abierto (16-17). Los estudios angiográficos ulteriores confirman esta impresión, aunque no parece influirse sobre el lento angostamiento tardío del vaso tratado.

Injerto bypass y aspirina

Un injerto coronario puede realizarse a expensas de mamaria interna o vena sefena; esta úl-

tima tiende a ocluirse casi en la mitad de los casos en plazo de 10 años (18). La obliteración puede hacerse en tres momentos:

— precoz (dentro del primer mes), y entonces es achacable a trombosis;

— intermedia (dentro de los 11 meses siguientes), por hiperplasia intimal;

— tardía (después del primer año), seguramente fruto de la aterosclerosis del vaso implantado.

La aspirina sola o con dipiridamol es capaz de menguar la oclusión trombótica del injerto ocurrida en las semanas siguientes a su aplicación. Recordemos en este sentido el trabajo de

GOLDMAN et al., que entre 5 opciones de su estudio demuestra la eficacia de aquellas 3 en las que se usa aspirina (325 mg. diarios) con

o sin asociación de dipiridamol; sulfínpirazona y placebo no consiguieron beneficio (19). Por lo tanto, es posible postular aspirina tras la

cirugía de puenteo coronario, iniciando —esto sí— precozmente su aplicación, ya en el preo-

peratorio o en las primeras 6 horas postinjerto.

Conclusiones

Puede afirmarse que la aspirina tiene un amplio campo de utilización en la enfermedad cardíaca coronaria (20), tanto en la fase de angina

—estable o inestable— como en el infarto agudo evolutivo. Creemos que debe emplearse también en la profilaxis secundaria del IAM y en el curso de intervenciones revascularizadoras, tipo angioplastia o injerto bypass. La profilaxis primaria del IAM con aspirina probablemente deba limitarse a sujetos con claro riesgo vascular.

Las dosis de aspirina a usar deben ser pequeñas: desde 30 mg. al día a 325 mg. a días alternos, sin que por el momento pueda escogerse una posología concreta como absolutamente preferible. ◀

J. B. Armenteros Lechuga, *Servicio de Medicina Interna del C. H. Princesa de España. Jaén. Sección de Cardiología.*

Bibliografia

1. VANE, R. J.: «Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs». *Nature (New Biol.)*, 1971. 231:232-5.
2. SMITH, J. B.; WILLIS, A. L.: «Aspirin selectively inhibits prostaglandin production in human platelets». *Nature (New Biol.)*, 1971. 321:235-7.
3. ROTH, G. J.; MAJERUS, P. W.: «The mechanism of the effect of aspirin on human platelets. I. Acetylation of a particulate fraction protein». *J. Clin. Invest.*, 1968. 1:779-83.
4. WILLARD, J. E.; LANCEL, R. A.; HILLIS, L. D.: «The use of aspirin in ischemic heart disease». *N. Engl. J. Med.*, 1992. 327:175-81.
5. CLARKE, R. J.; MAYO, G.; PRICE, P.; FITZGERALD, G. A.: «Suppression of thromboxane A2 but no systemic prostacclin by controlled-release aspirin». *N. Engl. J. Med.*, 1991. 325:1137-41.
6. RIDKER, P. M.; MANSON, J. E.; GAZIANO, M., et al.: «Low-dose aspirin therapy for chronic stable angina: a randomized, placebo-controlled clinical trial». *Ann. Intern. Med.*, 1991. 114:835-9.
7. CHESEBRO, J. H.; WEBSTER, M. W. I.; SMITH, H. C., et al.: «Antiplatelet therapy in coronary disease progression: reduced infarction and new lesion formation». *Circulation*, 1989. 80: Suppl. II:II-266. Abstract.
8. HOLMES, D. R. JR.; HARTZLER, G. O.; SMITH, H. C.; FUSTER, V.: «Coronary artery thrombosis in patients with inestable angina». *Br. Heart J.*, 1981. 45:411-6.
9. CAIRNS, J. A.; GENT, M.; SINGER, J., et al.: «Aspirin, sulfinpyrazone or both in inestable angina: results of a Canadian multicenter trial». *N. Engl. J. Med.*, 1985. 313:1369-75.
10. THEROUX, P.; OUMET, H.; MCCANS, J., et al.: «Aspirin, heparin or both to treat acute inestable angina». *N. Engl. J. Med.*, 1988. 319:1105-11.
11. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival), COLLABORATIVE GROUP: «Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17.187 cases of suspected acute myocardial infarction». *Lancet*, 1988. 2:349-60.
12. STEERING COMMITTEE OF PHYSICIANS' HEALTH STUDY RESEARCH GROUP: «Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study». *N. Engl. J. Med.*, 1989. 321:129-35.
13. PETO, R.; GRAY, R.; COLLINS, R., et al.: «Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors». *B. M. J.*, 1988. 296:313-6.
14. ASPIRIN AFTER INFARCTION: *Lancet*, 1980. 1:1172-3.
15. ISHIKAWA, K.; KANAMASSA, K.; OGAWA, I., et al.: «Aspirin 50 mg. per day with either dipyridamole or ticlopidine significantly reduced recurrent myocardial infarction». *Circulation*, 1991. 84: Suppl. II:II-367. Abstract.
16. SWARTZ, L.; BOURASSA, M. G.; LESPERANCE, J., et al.: «Aspirin and dipyridamol in the prevention of reestenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty». *N. Engl. J. Med.*, 1988. 318:1714-9.
17. WHITE, C. W.; CHATTMAN, B.: Ticlopidin Study Group. Antiplatelet agents are effective in reducing immediate complications of PTCA». *Circulation*, 1987. 76: Suppl. IV. IV-400.
18. SPRAY, T. L.; ROBERTS, W. C.: «Changes in saphenous veins used as aortocoronary bypass grafts». *Am. Heart J.*, 1977. 9:500-16.
19. GOLDMAN, S.; COPELAND, J.; MORTIZ, T., et al.: «Saphenous vein graft patency 1 year after coronary artery bypass surgery and effects of antiplatelet therapy: results of Veterans Administration Cooperative Study». *Circulation*, 1989. 80:1190-7.
20. JOHN, A.; MILLS, N.: «Aspirina: ¿el remedio eterno?». *N. Engl. J. Med.*, 1991. 325:1304-4.