

Artículo original

Impacto del uso previo de antiagregantes plaquetarios en la susceptibilidad, la progresión y la gravedad de la COVID-19: un estudio poblacional



Ángela Prieto-Campo^a, Maruxa Zapata-Cachafeiro^{a,b,c,*}, Manuel Portela-Romero^{d,e},
María Piñeiro-Lamas^{b,c}, Adolfo Figueiras^{a,b,c} y Ángel Salgado-Barreira^{a,b,c}

^a Departamento de Salud Pública, Facultad de Farmacia, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, España

^b Consorcio de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), España

^c Institute of Health Research of Santiago de Compostela (IDIS), Santiago de Compostela, A Coruña, España

^d Centro de Salud Concepción Arenal, Santiago de Compostela, A Coruña, España

^e Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

Historia del artículo:

Recibido el 11 de agosto de 2023

Aceptado el 19 de diciembre de 2023

On-line el 7 de febrero de 2024

Palabras clave:

Inhibidores de la agregación plaquetaria

Triflusal

Ácido acetilsalicílico

COVID-19

Estudio de casos y controles

RESUMEN

Introducción y objetivos: La hipercoagulabilidad y la tromboembolia son procesos derivados de la infección por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave y causan un alto grado de morbilidad y mortalidad relacionadas con la enfermedad coronavírica de 2019 (COVID-19). Este estudio pretende evaluar el efecto de los antiagregantes plaquetarios en la gravedad de la COVID-19 (riesgo de hospitalización y mortalidad), la susceptibilidad a la infección por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave y la progresión a COVID-19 grave.

Métodos: Se realizó un estudio poblacional de casos y controles en una región del noroeste de España en 2020. En él participaron 3.060 sujetos con una prueba de reacción en cadena de la polimerasa positiva que fueron hospitalizados, 26.757 sujetos con una prueba de reacción en cadena de la polimerasa positiva que no fueron hospitalizados y 56.785 controles sanos.

Resultados: Parece que el triflusal se asoció con un aumento significativo del riesgo de infección (ORa = 1,97; IC95%, 1,27-3,04) y la susceptibilidad a esta (ORa = 1,45; IC95%, 1,07-1,96). Además, al parecer causa un aumento no significativo del riesgo de mortalidad (OR = 2,23; IC95%, 0,89-5,55) y de progresión a estadios más graves de la enfermedad (OR = 1,42; IC95%, 0,8-2,51). El ácido acetilsalicílico parece asociado con una disminución estadísticamente significativa de la susceptibilidad a la infección por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (OR = 0,92; IC95%, 0,86-0,98).

Conclusiones: Parece que el uso de triflusal causa un mayor riesgo de susceptibilidad a contraer COVID 19 y un riesgo aún mayor de hospitalización, mientras que los demás antiagregantes plaquetarios podrían estar asociados con una reducción del riesgo de los diversos resultados o no muestran efectos de riesgo. Estos hallazgos podrían respaldar que se reconsidere la prescripción de triflusal en situaciones de pandemia por COVID-19.

© 2024 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Impact of prior use of antiplatelets on COVID-19 susceptibility, progression, and severity: a population-based study

ABSTRACT

Introduction and objectives: Hypercoagulability and thromboembolism are processes that arise from severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection and are responsible for a high degree of coronavirus disease 2019 (COVID-19)-related morbidity and mortality. This study sought to assess the effect of antiplatelet drugs on COVID-19 severity (risk of hospitalization and mortality), susceptibility to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection, and progression to severe COVID-19.

Methods: We conducted a population-based case-control study in a northwestern region of Spain in 2020. The study involved 3060 participants with a positive polymerase chain reaction test who were hospitalized, 26 757 participants with a positive polymerase chain reaction test who were not hospitalized, and 56 785 healthy controls.

Results: Triflusal seemed to be associated with a significant increase in risk of hospitalization (aOR, 1.97; 95%CI, 1.27-3.04) and susceptibility to infection (OR, 1.45; 95%CI, 1.07-1.96). It also appeared to lead to a

Keywords:

Platelet aggregation inhibitors

Triflusal

Aspirin

COVID-19

Case-control study

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: maruxa.zapata@usc.es (M. Zapata-Cachafeiro).

✉ @DoCMPortela (M. Portela-Romero) @angelsalbar (Á. Prieto-Campo).

nonsignificant increase in the risk of mortality (OR, 2.23; 95%CI, 0.89-5.55) and/or progression to more severe disease stages (OR, 1.42; 95%CI, 0.8-2.51). Aspirin seemed to be associated with a statistically significant decrease in susceptibility to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection (OR, 0.92; 95%CI, 0.86-0.98).

Conclusions: Triflusal use appears to increase the risk of susceptibility to COVID-19 infection and an even higher risk of hospitalization, whereas the other antiplatelets could be associated with a reduction in the risk of the various outcomes or have no effect on risk. These findings could support reconsideration of triflusal prescription in COVID-19 pandemic situations.

© 2024 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abreviaturas

AAS-DB: ácido acetilsalicílico a dosis bajas
 COVID-19: enfermedad coronavírica de 2019
 PCR: reacción en cadena de polimerasa
 SARS-CoV-2: coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2
 SERGAS: Servicio Gallego de Salud

INTRODUCCIÓN

Tras el estallido de la pandemia por la enfermedad coronavírica de 2019 (COVID-19), el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 (SARS-CoV-2) ha provocado una crisis sanitaria grave con 762 millones de casos de COVID-19 y 6,84 millones de muertes a nivel mundial¹. A pesar de los avances realizados en la contención del virus, la Organización Mundial de la Salud ha advertido de que continúa siendo una amenaza para la salud pública².

La infección por el SARS-CoV-2 no solo provoca un síndrome respiratorio agudo³ sino que también da lugar a una disfunción endotelial y una activación de plaquetas y neutrófilos, lo cual induce un estado de hipercoagulación e inflamación^{4,5}. Entre estos procesos, la endotelitis ha resultado ser el proceso principal en la patogenia de la enfermedad, así como el aumento de las concentraciones de dímero D, que es un indicador clave de la gravedad de la enfermedad⁶. Todo ello aumenta el riesgo de tromboembolia venosa y arterial, lo cual podría conducir a su vez a daños multiorgánicos, con un aumento del riesgo de mortalidad⁷⁻¹¹.

Existe la hipótesis de que los pacientes a quienes se administra un tratamiento antiagregante plaquetario crónico podrían presentar una reducción de las complicaciones tromboembólicas específicas de la COVID-19. Es posible que esto se deba a la acción del sistema de trampas extracelulares de neutrófilos y a la inhibición de la formación de microtrombos secundarios a la propagación del virus^{12,13}. En consecuencia, se ha propuesto un nuevo uso de los antiagregantes plaquetarios para el tratamiento de la COVID-19, igual que se ha hecho con otros tratamientos ya existentes¹⁴.

Varios estudios han analizado el papel de los antiagregantes plaquetarios en los pacientes con COVID-19 y los riesgos asociados a su uso. Sin embargo, en muchos de ellos esto se ha hecho solamente a nivel prehospitalario, cuando la medicación se administra en las fases iniciales de la enfermedad^{3,4,15,16}. Algunos estudios han analizado el papel del empleo crónico de antiagregantes plaquetarios y el riesgo de mortalidad y la gravedad de la enfermedad, aunque con resultados poco uniformes^{9,17,18}. Además, hasta donde se sabe, no hay ningún estudio que haya evaluado al mismo tiempo el papel del uso crónico de ácido acetilsalicílico, clopidogrel y triflusal en todos los procesos patológicos de la COVID-19. En consecuencia, los objetivos del

presente estudio fueron evaluar la repercusión de un tratamiento preexistente a largo plazo con antiagregantes plaquetarios (triflusal, ácido acetilsalicílico y clopidogrel) en la gravedad (riesgo de hospitalización y mortalidad), la susceptibilidad a la infección y la progresión a COVID-19 grave.

MÉTODOS

Contexto

Este estudio se llevó a cabo en Galicia, región del noroeste de España con una población de cerca de 3 millones de habitantes, casi todos ellos (98%) atendidos por el Sistema Nacional de Salud, que se financia en gran parte mediante impuestos. Aunque los pacientes deben pagar entre el 0 y el 60% del coste de los medicamentos, dependiendo de su renta, las visitas médicas son gratuitas. El Servicio Galego de Saúde (SERGAS), que forma parte del Servicio Nacional de Salud, lleva un registro electrónico de la historia clínica de todos los pacientes. Este registro incluye toda la información sobre la asistencia clínica prestada a los diferentes niveles del proceso de atención sanitaria, tanto en atención primaria como en los hospitales (pruebas diagnósticas, prescripción de medicamentos, códigos de la Clasificación Internacional de Atención Primaria, hospitalizaciones, etcétera).

Diseño del estudio y participantes

Se llevó a cabo un estudio de casos y controles de base poblacional, utilizando un enfoque epidemiológico¹⁹. Este diseño se caracteriza por el uso de datos de una muestra representativa de todos los casos (en este estudio, con un muestreo exhaustivo) de una población definida e identificada de forma precisa (es decir, la población atendida por el Sistema de Salud de Galicia) y la compara con los datos de personas (controles) elegidos aleatoriamente de la misma población que la de los casos (estudios de casos y controles, de base poblacional). Según Rothman, este diseño se puede considerar la opción más deseable para un estudio de casos y controles²⁰. El periodo de estudio fue el comprendido entre marzo y diciembre de 2020.

Para abordar los diversos objetivos del estudio, se llevaron a cabo 4 subestudios con el fin de analizar la asociación entre el consumo crónico de antiagregantes plaquetarios y: a) la gravedad de la COVID-19 (riesgo de hospitalización y mortalidad); b) susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2, y c) progresión a la COVID-19 grave.

Para estudiar la gravedad de la enfermedad en relación con el riesgo de hospitalización, los casos se definieron como pacientes ingresados en cualquier hospital del SERGAS por COVID-19 y confirmada con una prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), durante el periodo comprendido entre el estallido de la pandemia y el 31 de diciembre de 2020, ambos inclusive. El tiempo transcurrido entre la fecha de la prueba de PCR positiva y la

hospitalización²¹ se limitó a un máximo de 10 días con objeto de excluir los posibles casos que pudieran haber sido ingresados por razones distintas de la infección por la COVID-19. Con la finalidad de mejorar la eficiencia del análisis del riesgo de hospitalización, los controles se seleccionaron aleatoriamente y se emparejaron con los casos según la edad, el sexo y el centro de atención primaria. Se seleccionaron hasta 20 controles por cada caso.

Para evaluar la gravedad de la enfermedad en relación con la mortalidad, los casos se definieron como cualquier persona que falleciera durante el ingreso hospitalario con una prueba de PCR positiva confirmada para COVID-19 en 2020. Los controles fueron las mismas personas que se utilizaron para evaluar el riesgo de hospitalización por la COVID-19.

Para evaluar la susceptibilidad, los casos se definieron como cualquier persona con un diagnóstico de COVID-19 confirmado por una prueba de PCR positiva (estando hospitalizada o no) durante el periodo del estudio²¹. Se utilizaron como controles a las mismas personas que se utilizaron para evaluar el riesgo de hospitalización, caracterizadas por la ausencia de antecedentes de una prueba de PCR positiva.

Para evaluar la progresión a COVID-19 grave, los casos se definieron como cualquier persona hospitalizada por la COVID-19 confirmada por una prueba de PCR positiva en 2020 (estando hospitalizada o no) y los controles fueron todos los pacientes con una prueba de PCR positiva para COVID-19 confirmada no hospitalizados en 2020. En este modelo, los casos no se emparejaron con los controles.

Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación de Galicia (referencia 2020/349), certificado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), y se llevó a cabo cumpliendo los principios de la Declaración de Helsinki y la legislación actual sobre investigación biomédica. El protocolo del estudio está registrado en el *EU Electronic Register of Post-Authorisation Studies*²². Se realizó una extracción automática de los datos y una anonimización para garantizar que los participantes incluidos no pudieran ser identificados y, por consiguiente, no fue necesario obtener su consentimiento informado.

Origen y obtención de los datos

Todos los datos fueron extraídos de forma semiautomática por una empresa de servicios de tecnología de la información (IT) independiente a partir de los Sistemas de Información y Análisis Complejos (SIAC) utilizados por el SERGAS. El SIAC actúa como almacén de datos que guarda la información para la gestión de varios sistemas (dispensación de medicamentos, diagnósticos y hospitalizaciones, entre otros). Las series de datos generadas y analizadas durante el presente estudio no son de dominio público debido a las Restricciones de los Sistemas de Salud Pública Gallegos.

Exposición

Las variables de exposición fueron los antiagregantes plaquetarios (código de ATC B01AC). Se incluyeron concretamente el clopidogrel (B01AC04), el ácido acetilsalicílico (B01AC06) y el triflusal (B01AC18). El uso de un tipo de antiagregante plaquetario no implica que el paciente no pueda utilizar otro tipo de antiagregante plaquetario. Se registraron los prescritos y dispensados a los casos y los controles a lo largo de todo el periodo de estudio, junto con el uso de cualquier otra medicación en los 6 meses previos a la fecha índice. La fecha índice se definió como el

10.º día antes de la fecha de la prueba de PCR positiva para los casos y el mismo día de la fecha índice para los casos emparejados del modelo de hospitalización para los controles.

Como covariables del estudio, se registraron los datos demográficos y antropométricos, las variables clínicas de la COVID-19 (si procedía) y la fecha de hospitalización, las comorbilidades (hipertensión, diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, obesidad, cardiopatía isquémica, ictus, insuficiencia cardiaca, fibrilación auricular, insuficiencia renal crónica, cáncer, asma, tabaquismo actual) y la exposición a otros medicamentos (antihipertensivos, diuréticos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, hipolipemiantes, anticoagulantes y glucocorticoides) prescritos y dispensados a cada uno de los participantes. Se utilizó la polimedición (número de medicaciones diferentes prescritas y dispensadas para enfermedades crónicas en los últimos 6 meses previos a la fecha índice) como indicador indirecto del grado de cronicidad en los pacientes²³.

Análisis estadístico

Para realizar el análisis estadístico, se utilizaron modelos mixtos lineales generalizados²⁴ con la función de vínculo binomial. El motivo del uso de estos modelos fue la estructura de los datos y sus muchas ventajas respecto a la regresión condicional²⁴⁻²⁶. La variable independiente utilizada para construir los modelos fue la dispensación de clopidogrel, ácido acetilsalicílico y triflusal frente a la ausencia de ella. Para la creación de los modelos, se consideraron los cuatro niveles siguientes: paciente; estratos de casos y controles (caso y control emparejado); centro de salud, y ola pandémica. Se utilizaron efectos aleatorios para evaluar el efecto de la ola de la pandemia y efectos aleatorios anidados para los pacientes, los estratos de casos y controles y el centro de salud. Se partió del supuesto de que el efecto de la exposición en la probabilidad de ser un caso (ajustado para las covariables) pudiera ser diferente en las distintas olas de la infección. Se aplicaron ajustes para las posibles variables causantes de confusión, incluidas las de edad, sexo, comorbilidades, tabaquismo y cada tratamiento farmacológico adicional. Los resultados se expresan en forma de valores de *odds ratio* ajustada (ORa) con sus correspondientes intervalos de confianza del 95% (IC95%). Se obtuvieron estimaciones ajustadas del efecto del tratamiento antiagregante plaquetario dispensado en comparación con la ausencia de todo tratamiento farmacológico antiagregante plaquetario. Los modelos se estimaron con el empleo de la función *glmer* del paquete informático R *lme4*²⁷ (R Software versión 4.1.0).

RESULTADOS

Se obtuvieron datos de 86.602 participantes, de los cuales 3.060 fueron casos (participantes hospitalizados con una prueba de PCR positiva) y 413 de ellos fallecieron durante la hospitalización; y 26.757 fueron casos no hospitalizados. Hubo 56.785 participantes que no habían tenido una prueba de PCR positiva. En los pacientes tratados crónicamente con antiagregantes plaquetarios, el fármaco utilizado con más frecuencia fue el ácido acetilsalicílico. Las características demográficas y clínicas de los casos y los controles se presentan en la [tabla 1](#) y la [tabla 2](#).

Gravedad: riesgo de hospitalización

Para los fines del análisis, el estudio incluyó a 3.060 casos con una prueba de PCR positiva que habían sido hospitalizados. El grupo de control lo formaron 56.785 controles sin ninguna prueba de PCR positiva. Después del ajuste, el triflusal (OR = 1,97; IC95%,

Tabla 1
Características demográficas y clínicas de la cohorte (gravedad: riesgo de hospitalización y mortalidad)

	Hospitalización				Mortalidad
	Casos n = 3.060 (%)	Controles n = 56.785 (%)	Casos n = 413 (%)	Controles n = 7.408 (%)	
Sexo					
Varón	1.552 (50,7)	28.729 (50,6)	242 (58,6)	4.394 (59,3)	
Mujer	1.508 (49,3)	28.056 (49,4)	171 (41,4)	3.014 (40,7)	
Edad (mediana)					
	74 [59-84]	73 [59-84]	85 [77-89]	84 [75-88]	
Profesional sanitario					
	81 (2,6)	1.260 (2,2)	—	—	
Comorbilidades					
Hipertensión	1.754 (57,4)	28.020 (49,3)	304 (73,6)	4.870 (65,7)	
Diabetes	841 (27,5)	10.920 (19,2)	160 (38,7)	1.826 (24,6)	
EPOC	398 (13,0)	4.569 (8,0)	89 (21,5)	904 (12,2)	
Obesidad	889 (29,1)	10.817 (19,0)	115 (27,8)	1.592 (21,5)	
Cardiopatía isquémica	359 (11,7)	4.768 (8,4)	91 (22,0)	942 (12,7)	
Ictus	306 (10,0)	3.874 (6,8)	75 (18,2)	763 (10,3)	
Insuficiencia cardiaca	469 (15,3)	4.030 (7,1) 5.769 (10,2)	110 (26,6)	831 (11,2)	
Fibrilación auricular	466 (15,2)		90 (21,8)	1.186 (16,0)	
Insuficiencia renal crónica	437 (14,3)	4.316 (7,6)	102 (24,7)	912 (12,3)	
Cáncer	529 (17,3)	7.770 (13,7)	104 (25,2)	1.378 (18,6)	
Asma	285 (9,3)	3.388 (6,0)	26 (6,3)	387 (5,2)	
Fumador actual	809 (26,4)	8.532 (15,0)	88 (21,3)	890 (12,0)	
Antiagregantes plaquetarios					
Triflusal*	24 (0,8)	215 (0,4)	6 (1,5)	46 (0,6)	
Ácido acetilsalicílico*	515 (16,8)	8.396 (14,8)	113 (27,4)	1.496 (20,2)	
Clopidogrel*	83 (2,7)	1.162 (2)	22 (5,3)	252 (3,4)	

EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Los datos expresan n (%) o mediana [rango intercuartílico].

* El uso de un tipo de antiagregante plaquetario no descarta la posibilidad de que se pueda tratar al mismo paciente con otro tipo de antiagregante plaquetario. Así pues, la suma de frecuencias no es igual al número total de participantes con exposición.

1,27-3,04) se asoció a un aumento del riesgo de hospitalización. En cambio, el uso de ácido acetilsalicílico (OR = 0,97; IC95%, 0,86-1,09) y el de clopidogrel (OR = 0,92; IC95%, 0,72-1,18) no mostraron ningún efecto de riesgo estadístico (tabla 3). Los resultados principales se presentan en la figura 1.

Gravedad: mortalidad

Para los fines de este análisis, hubo 413 casos hospitalizados con una PCR positiva que fallecieron y 7.408 controles sin ninguna prueba de PCR positiva. No se observaron resultados significativos con ninguno de los fármacos antiagregantes plaquetarios, es decir, triflusal (OR = 2,23; IC95%, 0,89-5,55), ácido acetilsalicílico (OR = 1,13; IC95%, 0,86-1,48) y clopidogrel (OR = 0,94; IC95%, 0,57-1,56) (tabla 3).

Susceptibilidad

Para los fines de este análisis, hubo 29.817 casos con una prueba de PCR positiva (3.060 hospitalizados y 26.757 no hospitalizados) y 56.785 controles sin ninguna prueba de PCR positiva. Tras el ajuste, el triflusal aumentó el riesgo de infección por el virus (OR = 1,45; IC95%, 1,07-1,96), mientras que el ácido acetilsalicílico (OR = 0,92; IC95%, 0,86-0,98) parecía que reducía la susceptibilidad a la infección de COVID-19. El uso de clopidogrel (OR = 0,94; IC95%, 0,81-1,1) no mostró efectos estadísticamente significativos sobre el riesgo (tabla 4).

Progresión a COVID-19 grave

Para este análisis, hubo 3.060 casos con una prueba de PCR positiva que fueron hospitalizados y 26.757 controles con PCR que no fueron hospitalizados. Tras el ajuste, el uso de triflusal (OR = 1,42; IC95%, 0,8-2,51), ácido acetilsalicílico (OR = 1; IC95%, 0,87-1,15) o clopidogrel (OR = 0,93; IC95%, 0,68-1,28) no mostró ningún efecto estadísticamente significativo sobre el riesgo (tabla 4).

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio de casos y controles a gran escala, basados en datos de la práctica clínica real, al parecer indican que, mientras que el tratamiento crónico con ácido acetilsalicílico a dosis bajas (AAS-DB) o clopidogrel no aumenta el riesgo de hospitalización o de mortalidad por COVID-19, sí se asocia a una reducción de la susceptibilidad al virus. En cambio, el triflusal podría asociarse con un aumento en torno a dos veces del riesgo de hospitalización y mortalidad. En el caso de la mortalidad, este aumento no tuvo significación estadística. Así pues, estos resultados sugieren que, en las situaciones de pandemia de COVID-19, debe considerarse la posible conveniencia de evitar la prescripción de triflusal y reemplazarlo por clopidogrel o ácido acetilsalicílico.

En la bibliografía médica hay algunos estudios que han analizado la asociación entre el uso crónico de antiagregantes plaquetarios y la susceptibilidad al virus^{28,29}, mientras que otros

Tabla 2
Características demográficas y clínicas de la cohorte (susceptibilidad y progresión a COVID-19 grave)

	Susceptibilidad				Progresión a COVID-19 grave
	Casos n=29.817 (%)	Controles n=56.785 (%)	Casos n=3.060 (%)	Controles n=26.757 (%)	
Sexo					
Varón	12.674 (42,5)	28.729 (50,6)	1.552 (50,7)	11.122 (41,6)	
Mujer	17.143 (57,5)	28.056 (49,4)	1.508 (49,3)	15.635 (58,4)	
Edad (mediana)					
	49 ([34-67])	73 [59-84]	74 [59-84]	47 [33-63]	
Profesional sanitario					
	1.316 (4,4)	1.260 (2,2)	81 (2,6)	1.235 (4,6)	
Comorbilidades					
Hipertensión	7.847 (26,3)	28.020 (49,3)	1.754 (57,4)	6.093 (22,8)	
Diabetes	3.301 (11,1)	10.920 (19,2)	841 (27,5)	2.460 (9,2)	
EPOC	1.128 (3,8)	4.569 (8,0)	398 (13,0)	730 (2,7)	
Obesidad	4.790 (16,1)	10.817 (19,0)	889 (29,1)	3.901 (14,6)	
Cardiopatía isquémica	1.191 (4,0)	4.768 (8,4)	359 (11,7)	832 (3,1)	
Ictus	1.144 (3,8)	3.874 (6,8)	306 (10,0)	838 (3,1)	
Insuficiencia cardíaca	1.108 (3,7)	4.030 (7,1)	469 (15,3)	639 (2,4)	
Fibrilación auricular	1.501 (5,0)	5.769 (10,2)	466 (15,2)	1.035 (3,9)	
Insuficiencia renal crónica	1.115 (3,7)	4.316 (7,6)	437 (14,3)	678 (2,5)	
Cáncer	2.230 (7,5)	7.770 (13,7)	529 (17,3)	1.701 (6,4)	
Asma	2.437 (8,2)	3.388 (6,0)	285 (9,3)	2.152 (8,0)	
Fumador actual	4.845 (16,2)	8.532 (15,0)	809 (26,4)	4.036 (15,1)	
Antiagregantes plaquetarios					
Triflusal*	63 (0,2)	215 (0,4)	24 (0,8)	39 (0,1)	
Ácido acetilsalicílico*	1.941 (6,5)	8.396 (14,8)	515 (16,8)	1.426 (5,3)	
Clopidogrel*	255 (0,9)	1.162 (2)	83 (2,7)	172 (0,6)	

EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; COVID-19, enfermedad coronavírica de 2019.

Los datos expresan n (%) o mediana [rango intercuartílico].

* El uso de un tipo de antiagregante plaquetario no descarta la posibilidad de que el mismo paciente pueda ser tratado con otro tipo de antiagregante plaquetario. Así pues, la suma de frecuencias no es igual al número total de participantes con exposición.

autores han examinado, por un lado, su asociación con la gravedad de la enfermedad y, por el otro, con el riesgo de mortalidad por la COVID-19^{9,17,18}. Sin embargo, hasta donde se sabe, este estudio es el primero en que se abordan todos estos parámetros al mismo tiempo.

Tabla 3
Riesgo de gravedad de la COVID-19, con necesidad de hospitalización, mortalidad y uso actual de antiagregantes plaquetarios

Exposición	Odds ratio bruta (IC95%)	Odds ratio ajustada ^b (IC95%)	p
Hospitalización			
Triflusal ^a	2,08 (1,36-3,18)	1,97 (1,27-3,04)	0,0025
Ácido acetilsalicílico ^a	1,17 (1,06-1,29)	0,97 (0,86-1,09)	0,636
Clopidogrel ^a	1,33 (1,06-1,67)	0,92 (0,72-1,18)	0,5109
Mortalidad			
Triflusal ^a	2,36 (1-5,56)	2,23 (0,89-5,55)	0,0854
Ácido acetilsalicílico ^a	1,49 (1,19-1,86)	1,13 (0,86-1,48)	0,3815
Clopidogrel ^a	1,6 (1,02-2,5)	0,94 (0,57-1,56)	0,8119

IC95%, intervalo de confianza del 95%.

^a El uso de un tipo de anticoagulante no descarta la posibilidad de que el mismo paciente pueda ser tratado con otro tipo de anticoagulante.

^b Ajustado respecto a: edad, sexo y comorbilidades: hipertensión, diabetes, EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), obesidad, cardiopatía isquémica, ictus, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular, insuficiencia renal crónica, cáncer, asma, fumador actual y consumo actual de otros tratamientos farmacológicos (antihipertensivos, diuréticos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, hipolipemiantes, anticoagulantes y glucocorticoides). Se utilizó la polimedicación (número de medicaciones diferentes prescritas y dispensadas para enfermedades crónicas en los últimos 6 meses previos a la fecha índice) como indicador indirecto del grado de cronicidad en los pacientes.

Aunque el ácido acetilsalicílico y el triflusal son salicilatos que inhiben la ciclooxigenasa 1 (COX-1) y la ciclooxigenasa 2 (COX-2), el triflusal inhibe la COX-2 de forma más leve. Además, el triflusal inhibe también el AMPc y el GMPc³⁰. Esto podría explicar que desempeñen un papel diferente en la gravedad de la COVID-19. El triflusal no ha sido autorizado por la Agencia Europea de Medicamentos ni por la *Food and Drug Administration* de Estados Unidos, pero está comercializado actualmente en 25 países³¹. La detección de los posibles riesgos asociados a su empleo crónico podría ser, pues, de gran importancia tanto desde la perspectiva clínica como desde el punto de vista de la salud pública. Aunque cabría especular con la posibilidad de que esta diferencia de efecto pudiera deberse al hecho de que las dosis recomendadas del triflusal como antiagregante plaquetario son mayores que las del ácido acetilsalicílico^{32,33}, es posible que la diferencia no explicara una magnitud del efecto tan alta como la observada en el riesgo de hospitalización. De igual modo, esto no se explicaría por la existencia de un factor de confusión a causa de la indicación, ya que ambos fármacos tienen las mismas indicaciones terapéuticas^{32,33}. Sin embargo, junto con su semejanza en la estructura química, es posible que nuestros resultados puedan explicarse también por un efecto pleiotrópico independiente debido al mecanismo de acción específico de ambos antiagregantes plaquetarios.

Parece que los resultados de este estudio indican que el uso crónico de AAS-DB o clopidogrel no tiene efectos significativos sobre el riesgo de hospitalización, mortalidad por la COVID-19 o progresión a estadios más graves de la enfermedad, de manera coherente con lo señalado en algunos estudios ya publicados^{9,17}. Los datos de este estudio revelan también que el uso crónico de AAS-DB se asocia a una reducción de la susceptibilidad al virus (OR = 0,92; IC95%, 0,86-0,98), observación esta que es coherente

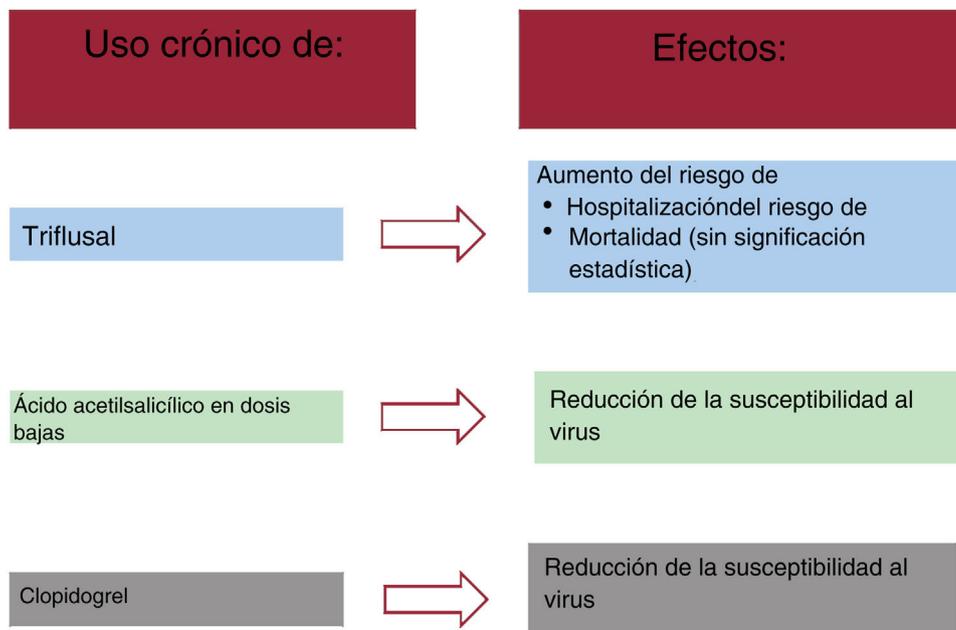


Figura 1. Figura central. Principios activos y resultados de la COVID-19.

con lo indicado por otros estudios previos^{12,29}. Por lo que respecta a la mortalidad, los resultados de estudios previos sobre el uso de AAS-DB a nivel prehospitalario no son homogéneos en lo relativo a su capacidad de reducir la mortalidad por la COVID-19: mientras que algunos estudios apuntan a un efecto protector, en otros no se han observado efectos significativos^{3,15}. Sin embargo, es cierto que el uso crónico (incluso antes de la infección por el virus) no es el mismo que en el uso prehospitalario en el que el AAS-DB se administra una vez que el paciente ha sido diagnosticado de COVID-19 en los estadios iniciales.

En este estudio, el tratamiento crónico con triflusal se asoció a un aumento estadísticamente significativo del riesgo de hospitalización (OR = 1,97; IC95%, 1,27-3,04) y a un aumento del riesgo de mortalidad sin significación estadística (OR = 2,23; IC95%, 0,89-

5,55). Soldevila et al.³⁴ describieron un efecto similar para la mortalidad y observaron que el riesgo en los pacientes tratados con triflusal era el doble del existente en los pacientes tratados con ácido acetilsalicílico (el 60,0 frente al 28,4%). No se pudo encontrar ningún otro estudio sobre los efectos del triflusal, debido posiblemente al hecho de que su uso está menos extendido que el del ácido acetilsalicílico³⁵. Sin embargo, su uso no es en modo alguno desdeñable, puesto que ha sido autorizado en muchos países³¹. La gran magnitud del efecto observada en la relación entre el triflusal y el riesgo de hospitalización, juntamente con la asociación no significativa con la mortalidad, podrían indicar la necesidad de buscar tratamientos alternativos en situaciones de pandemia.

Tabla 4

Susceptibilidad a la COVID-19, riesgo de progresión a COVID-19 grave y uso actual de antiagregantes plaquetarios

Exposición	Odds ratio bruta (IC95%)	Odds ratio ajustada ^b (IC95%)	p
<i>Susceptibilidad</i>			
Triflusal ^a	0,6 (0,46-0,78)	1,45 (1,07-1,96)	0,0162
Ácido acetilsalicílico ^a	0,42 (0,4-0,44)	0,92 (0,86-0,98)	0,0153
Clopidogrel ^a	0,46 (0,4-0,53)	0,94 (0,81-1,1)	0,4404
<i>Progresión a COVID-19 grave</i>			
Triflusal ^a	4,85 (2,85-8,26)	1,42 (0,8-2,51)	0,2345
Ácido acetilsalicílico ^a	3,21 (2,86-3,6)	1 (0,87-1,15)	0,982
Clopidogrel ^a	3,87 (2,92-5,13)	0,93 (0,68-1,28)	0,6599

IC95%, intervalo de confianza del 95%; COVID-19, enfermedad coronavírica de 2019.

^a El uso de un tipo de anticoagulante no descarta la posibilidad de que el mismo paciente pueda ser tratado con otro tipo de anticoagulante.

^b Ajustado respecto a: edad, sexo y comorbilidades: hipertensión, diabetes, EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), obesidad, cardiopatía isquémica, ictus, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular, insuficiencia renal crónica, cáncer, asma, fumador actual y consumo actual de otros tratamientos farmacológicos (antihipertensivos, diuréticos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, hipolipemiantes, anticoagulantes y glucocorticoides). Se utilizó la polimedición (número de medicaciones diferentes prescritas y dispensadas para enfermedades crónicas en los últimos 6 meses previos a la fecha índice) como indicador indirecto del grado de cronicidad en los pacientes.

Ventajas y limitaciones

Uno de los puntos fuertes más importantes de nuestro estudio es el gran tamaño de la muestra (más de 86.000 participantes), que se alcanzó mediante un método de muestreo exhaustivo, lo que nos permitió incluir a todos los casos con un diagnóstico de COVID-19 de Galicia en 2020.

Otro punto fuerte es el ajuste aplicado respecto a la presencia de variables causantes de confusión (datos sociodemográficos, comorbilidades y uso de otros fármacos). Esto permitió estimar con precisión la posible asociación entre el uso crónico de cada tipo de antiagregante plaquetario y el proceso de la enfermedad de la COVID-19.

Además, la medición de la variable de exposición se basó en datos correspondientes a fármacos que actualmente se dispensan en las farmacias, y no se basan en las prescripciones (como ocurre en otros estudios), lo cual reduce el riesgo de mala clasificación.

No obstante, no se puede descartar por completo la existencia de factores de confusión residuales derivados de variables del estudio no medidas o mal clasificadas, dado que no se dispuso de datos que permitieran medir la gravedad de las comorbilidades asociadas a una mayor gravedad de la COVID-19. Sin embargo, esto ocurre en todos los estudios de observación en los que puede disponerse de bases de datos secundarias.

Además, los controles no se emparejaron con casos equiparables en las cohortes utilizadas para el estudio de la susceptibilidad y la progresión a COVID-19 grave. No obstante, muchos autores señalan que esto no reduce en modo alguno la validez de los estudios, ya que la ausencia de emparejamiento por características equiparables podría deteriorar la eficiencia de un estudio, pero no aumenta el riesgo de sesgo^{20,23}. Además, en 2020 las hospitalizaciones habrían sido proporcionales a los casos de COVID-19.

La falta de pruebas diagnósticas suficientes en los meses iniciales de la pandemia podría haber llevado al hecho de que algunos de los participantes con COVID-19 asintomática se hubieran asignado al grupo de control. De hecho, algunos participantes a los que no se realizó una prueba de PCR pueden haber tenido en realidad COVID-19, lo cual comportaría un error de clasificación en los resultados. Sin embargo, no existe razón alguna para creer que esta mala clasificación hubiera sido diferente según el grupo de exposición (triflusal, ácido acetilsalicílico y clopidogrel, sin ningún antiagregante plaquetario), por lo que las estimaciones del efecto no estarían sesgadas³⁶. Asimismo, en estas pruebas no se detectaba la carga viral. Dado el bajo número de participantes tratados con triflusal, no se obtuvieron resultados concluyentes en el análisis de la relación dosis-respuesta. La base de datos que se utilizó en este estudio carecía de información sobre las indicaciones de los tratamientos prescritos, por lo que no pudimos aplicar un ajuste respecto a las posibles indicaciones. Por último, no se incluyó la raza como covariable. No obstante, en nuestra área geográfica, prácticamente la totalidad de la población es caucásica.

CONCLUSIONES

Los resultados sugieren que ni el clopidogrel ni el AAS-DB se asocian a un aumento del riesgo de hospitalización o de mortalidad, y que el AAS-DB al parecer se asocia incluso a una disminución de la susceptibilidad. En cambio, el triflusal parece que se asocia a un aumento apreciable del riesgo de hospitalización y de mortalidad. Estos resultados indican que, aunque la retirada del tratamiento con los antiagregantes plaquetarios clopidogrel o AAS-DB no está justificada, la prescripción de triflusal en situaciones de pandemia de COVID-19 debiera reconsiderarse. Si estos resultados se reproducen con otras bases de datos y se replican en ensayos clínicos, podrían ser de interés en la prescripción de fármacos antiagregantes plaquetarios en las situaciones de pandemia.

FINANCIACIÓN

Este trabajo contó con el apoyo del Instituto de Salud Carlos III a través del proyecto [COV20/00470] (cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional, «Una manera de hacer Europa»).

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación de Galicia (referencia 2020/349), certificado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), y se llevó a cabo cumpliendo los principios de la Declaración de Helsinki y la legislación actual sobre investigación biomédica. El protocolo del estudio está registrado en el *EU Electronic Register of Post-Authorisation Studies* y puede consultarse en <https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=44588>. Se realizó una extracción automática de los datos y una anonimización para garantizar que los participantes incluidos no pudieran ser identificados y, por consiguiente, no fue necesario obtener su consentimiento informado.

DECLARACIÓN SOBRE EL USO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL

En la elaboración de este artículo no se ha utilizado inteligencia artificial.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

A. Prieto-Campo diseñó el estudio y redactó el artículo. M. Zapata-Cachafeiro diseñó el estudio y redactó el artículo. M. Portela-Romero diseñó el estudio y revisó el artículo. M. Piñeiro-Lamas diseñó el estudio, analizó los datos y revisó el artículo. A. Figueiras diseñó el estudio, analizó los datos y revisó el artículo. A. Salgado-Barreira diseñó el estudio, analizó los datos y revisó el artículo. Todos los autores leyeron y aprobaron la versión final.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

AGRADECIMIENTOS

Quisiéramos expresar nuestro agradecimiento a la Dirección General de Salud Pública del SERGAS por proporcionarnos los datos necesarios para llevar a cabo este estudio, a DXC Technology por su trabajo en la extracción de los datos del estudio y a Michael Benedict por la revisión y corrección del inglés.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- El SARS-CoV-2 da lugar a una disfunción endotelial y una activación de plaquetas y neutrófilos, lo cual induce un estado de hipercoagulación e inflamación.
- El SARS-CoV-2 aumenta el riesgo de tromboembolia venosa y arterial, lo cual podría conducir a su vez a daños multiorgánicos, con un aumento del riesgo de mortalidad.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- El AAS-DB y el clopidogrel no aumentaron el riesgo de hospitalización o de mortalidad por la COVID-19. Por el contrario, estos fármacos se asociaron a una reducción de la susceptibilidad al virus.
- El triflusal se asoció a un aumento a casi el doble del riesgo de hospitalización y de la mortalidad; en el caso de la mortalidad, este aumento no tuvo significación estadística.

BIBLIOGRAFÍA

1. COVID-19 Data Explorer. Our World in Data. Disponible en: <https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer>. 2019. Consultado 8 Feb 2023.
2. UN News. Global perspective Human stories. Disponible en: <https://news.un.org/en/>. Consultado 8 Feb 2023.
3. Chow JH, Yin Y, Yamane DP, et al. Association of prehospital antiplatelet therapy with survival in patients hospitalized with COVID-19: A propensity score-matched analysis. *J Thromb Haemost*. 2021;19:2814-2824.
4. Sisinni A, Rossi L, Battista A, et al. Pre-admission acetylsalicylic acid therapy and impact on in-hospital outcome in COVID-19 patients: The ASA-CARE study. *Int J Cardiol*. 2021;344:240-245.

5. Santoro F, Nuñez-Gil IJ, Vitale E, et al. Antiplatelet therapy and outcome in COVID-19: the Health Outcome Predictive Evaluation Registry. *Heart*. 2022;108:130–136.
6. Xu SW, Ilyas I, Weng JP. Endothelial dysfunction in COVID-19: an overview of evidence, biomarkers, mechanisms and potential therapies. *Acta Pharmacol Sin*. 2023;44:695–709.
7. Wang Y, Ao G, Nasr B, Qi X. Effect of antiplatelet treatments on patients with COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2021;43:27–30.
8. Iba T, Levy JH. The roles of platelets in COVID-19-associated coagulopathy and vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Trends Cardiovasc Med*. 2022;32:1–9.
9. Ho G, Dusendang JR, Schmittiel J, Kavescansky J, Tavakoli J, Pai A. Association of chronic anticoagulant and antiplatelet use on disease severity in SARS-COV-2 infected patients. *J Thromb Thrombolysis*. 2021;52:476–481.
10. Su W, Miao H, Guo Z, Chen Q, Huang T, Ding R. Associations between the use of aspirin or other antiplatelet drugs and all-cause mortality among patients with COVID-19: A meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2022;13:989903.
11. Connors JM, Brooks MM, Sciruba FC, et al. Effect of Antithrombotic Therapy on Clinical Outcomes in Outpatients With Clinically Stable Symptomatic COVID-19. *JAMA*. 2021;326:1–10.
12. Corrochano M, Acosta-Isaac R, Mojal S, et al. Impact of pre-admission antithrombotic therapy on disease severity and mortality in patients hospitalized for COVID-19. *J Thromb Thrombolysis*. 2022;53:96–102.
13. Colling ME, Kanthi Y. COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms. *Vasc Med*. 2020;25:471–478.
14. Kow CS, Hasan SS. Use of antiplatelet drugs and the risk of mortality in patients with COVID-19: a meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2021;52:124–129.
15. Lal A, Garces JPD, Bansal V, et al. Prehospital Aspirin Use and Patient Outcomes in COVID-19: Results from the International Viral Infection and Respiratory Illness Universal Study (VIRUS). *Arch Bronconeumol*. 2022;58:746–753.
16. Pan D, Ip A, Zhan S, et al. Prehospital antiplatelet medication use on COVID-19 disease severity. *Heart Lung*. 2021;50:618–621.
17. Gogtay M, Singh Y, Bullappa A, Scott J. Retrospective analysis of aspirin's role in the severity of COVID-19 pneumonia. *World J Crit Care Med*. 2022;11:92–101.
18. Tremblay D, van Gerwen M, Alsen M, et al. Impact of anticoagulation prior to COVID-19 infection: a propensity score-matched cohort study. *Blood*. 2020;136:144–147.
19. Flam B, Wintzell V, Ludvigsson JF, Mårtensson J, Pasternak B. Direct oral anticoagulant use and risk of severe COVID-19. *J Intern Med*. 2021;289:411–419.
20. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL, et al. Case-Control Studies. In: Melnick EL, Everitt BS, eds. In: *Encyclopedia of Quantitative Risk Analysis and Assessment 3* a ed. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd; 2008:194–195.
21. Pearce N. Analysis of matched case-control studies. *BMJ*. 2016;352:i969.
22. European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance. EU Electronic Register of Post-Authorisation Studies. Disponible en: <https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=44588>. Consultado 8 Feb 2023.
23. Rose S, Laan MJ, van der. Why Match? Investigating Matched Case-Control Study Designs with Causal Effect Estimation. *Int J Biostat*. 2009;5:Article 1.
24. Huber CA, Szucs TD, Rapold R, Reich O. Identifying patients with chronic conditions using pharmacy data in Switzerland: an updated mapping approach to the classification of medications. *BMC Public Health*. 2013;13:1030.
25. Brown H, Prescott R. *Applied Mixed Models in Medicine*. Chichester: John Wiley & Sons; 2006:120–124.
26. Pinheiro J, Bates D. *Mixed-Effects Models in S and S-PLUS*. New York: Springer Science & Business Media; 2006:3–56.
27. Generalized Linear Mixed Models: Modern Concepts, Methods and Applications. Routledge & CRC Press. Disponible en: <https://www.routledge.com/Generalized-Linear-Mixed-Models-Modern-Concepts-Methods-and-Applications/Stroup/p/book/9781439815120>. Consultado 8 Feb 2023.
28. Satué-Gracia EM, Vila-Córcoles A, de Diego-Cabanés C, et al. Susceptibility and risk of SARS-COV-2 infection among middle-aged and older adults in Tarragona area. *Spain Med Clin*. 2022;25:251–259.
29. Merzon E, Green I, Vinker S, et al. The use of aspirin for primary prevention of cardiovascular disease is associated with a lower likelihood of COVID-19 infection. *FEBS J*. 2021;288:5179–5189.
30. Shin S, Kim KJ, Cho JJ, et al. Effect of Triflusal on Primary Vascular Dysregulation Compared with Aspirin: A Double-Blind, Randomized. *Crossover Trial Yonsei Med J*. 2015;56:1227–1234.
31. Murdoch D, Plasket GL. Triflusal: a review of its use in cerebral infarctino and myocardial infarction, and as thromboprophylaxis in atrial fibrillation. *Drugs*. 2006;66:671–692.
32. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. FICHA TECNICA TRIFLUSAL FARMALIDER 300 mg CAPSULAS DURAS EFG. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/65247/FT_65247.html. Consultado 8 Feb 2023.
33. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. FICHA TECNICA A.A.S. 100 mg COMPRIMIDOS. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/42991/FichaTecnica_42991.html. Consultado 8 Feb 2023.
34. Soldevila L, Valerio-Sallent L, Roure S, et al. Drug exposure may have a substantial influence on COVID-19 prognosis among residents of long-term care facilities: an exploratory analysis. *Int J Infect Dis*. 2021;109:192–194.
35. Anninos H, Andrikopoulos G, Pastromas S, Sakellariou D, Theodorakis G, Vardas P. Triflusal: an old drug in modern antiplatelet therapy Review of its action, use, safety and effectiveness. *Hellenic J Cardiol*. 2009;50:199–207.
36. Hall GC, Lanes S, Bollaerts K, Zhou X, Ferreira G, Gini R. Outcome misclassification: Impact, usual practice in pharmacoepidemiology database studies and an online aid to correct biased estimates of risk ratio or cumulative incidence. *Pharmacoeconom Drug Saf*. 2020;29:1450–1455.