

ARTICULO ORIGINAL

NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES EN LOS SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS

Dr. José M. Drago Silva*

INTRODUCCIÓN

El tratamiento de los Síndromes Coronarios Agudos (SCA) ha progresado considerablemente en los últimos años, tanto por el desarrollo de procedimientos y dispositivos de uso invasivo como por la aparición de medicamentos que configuran la terapia coadyuvante (1). El mejor conocimiento de la fisiopatología de los SCA ayudó a esbozar estrategias dirigidas a la

revascularización y prevención de la aterotrombosis, con resultados favorables en la disminución de eventos cardiovasculares mayores (ECV) en la fase hospitalaria y posteriores al alta. Sin embargo, se observa que persiste un riesgo elevado de ECV – hasta un 10% en el primer año post SCA – y un progresivo aumento en el riesgo de hemorragias, conforme se adicionan nuevos medicamentos que actúan disminuyendo la trombosis arterial (Figura N° 1) (2).

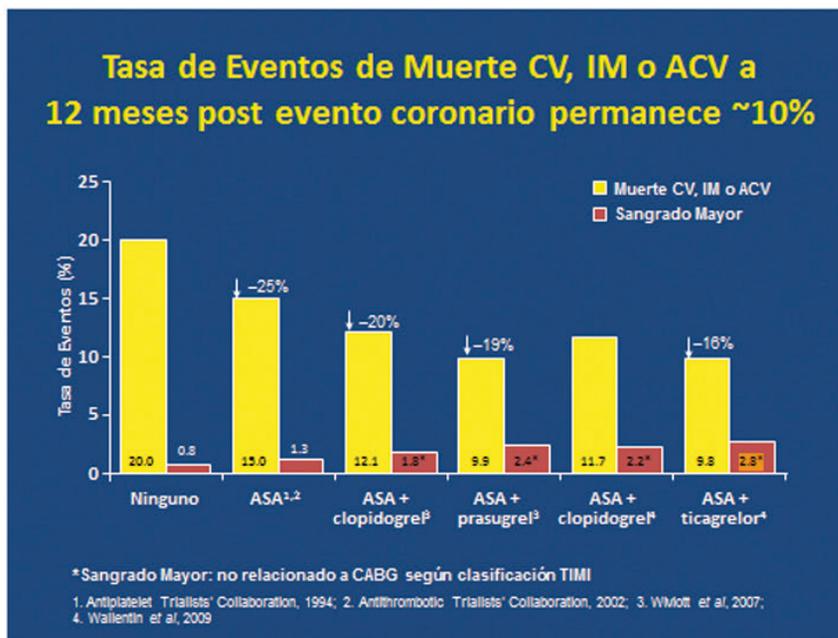


Figura N° 1. Tasa de ECV y Hemorragias Mayores post SCA.

(*): Cardiólogo Asociado Clínica Ricardo Palma
Miembro Titular de la Sociedad Peruana de Cardiología
Miembro del Colegio Americano de Cardiología

La participación de las plaquetas en la trombosis coronaria impulsó el desarrollo de agentes antiagregantes plaquetarios (AP), cuyo rol terapéutico está definido en las guías de tratamiento de los SCA. Los AP se usan en la fase aguda de los SCA asociados a anticoagulantes parenterales; se continúan en el periodo post SCA combinados hasta por un año, constituyendo la Doble Antiagregación Plaquetaria (DAP) (3, 4). Se ha descrito que la generación de trombina, potente estimulante de la agregación plaquetaria, persiste hasta por 6 meses luego de un evento agudo, dando lugar a que sea considerado un blanco terapéutico en el manejo a largo plazo (5). Los estudios con warfarina, el anticoagulante oral (ACO) más antiguo y usado, demostraron una reducción en infarto miocárdico (IMA) y accidente cerebrovascular (ACV) isquémico posteriores al SCA, pero no disminuyó la mortalidad, por un aumento en las hemorragias mayores (6). Esto se debería al uso concomitante de DAP: aspirina y clopidogrel u otras tienopiridinas, con warfarina; respecto a ésta última habría que agregar las dificultades para mantener un estrecho rango terapéutico, por su impredecible respuesta farmacológica y sus múltiples interacciones medicamentosas y alimentarias, que provocan niveles variables de anticoagulación que hacen difícil mantener los límites de seguridad (7). Por estos resultados warfarina no está indicada para la prevención secundaria en casos post SCA, sino cuando existe riesgo aumentado de trombosis y embolismo subsecuente, como en casos de miocardiopatía dilatada isquémica (3, 4).

Nuevos Anticoagulantes Orales

Los nuevos ACO presentan una predecible respuesta estrictamente relacionada con la dosis empleada, por tener un mecanismo de acción específico (8,9). Estas drogas fueron evaluadas en estudios de Fase II para establecer las dosis pertinentes que provean beneficio y seguridad clínica. Dabigatran, un inhibidor directo de la trombina, fue ensayado en el estudio RE – DEEM en pacientes con SCA en dosis desde 50 hasta 150 mg dos veces al día, observándose un notorio incremento de las hemorragias mayores; aún no se han realizado estudios de fase III para establecer eficacia en eventos clínicos (Figura N°2) (10).

Rivaroxaban y Apixaban son inhibidores del factor Xa que fueron evaluados en estudios de fase II en pacientes con SCA. En el estudio ATLAS, Rivaroxaban fue ensayado en cerca de 3500 pacientes: en el estrato 1 en pacientes con aspirina únicamente y en el estrato 2 en pacientes que recibieron DAP. En ambos estratos se probaron las dosis entre 5 a 20 mg al día, observándose un significativo incremento de las hemorragias mayores desde 10 mg al día (11). En el estudio APPRAISE se administró Apixaban en dosis entre 5 a 20 mg por día en pacientes que recibieron predominantemente DAP, encontrando aumento de la hemorragia mayor con dosis mayores a 10 mg al día (Figura N° 2) (12).

Estudios Doble Ciego de Fase II para titular dosis de Nuevos ACO en SICA

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Acrónimo	RE – DEEM	ATLAS	APPRAISE
N° pacientes	1861	3491	1715
STEMI/NSTEMI, %	60/40	52/48	61 – 67/33 – 39
DAP, %	99	Estrato 1: 0 Estrato 2: 100	76
Duración, meses	6	6	6
Dosis	50 – 150 mg BID	5 – 20 mg QD	10 – 20 mg/día / 2.5 – 10 mg BID
Resultados de seguridad, HR (IC 95%)	50: 1.82 (0.77-4.29) 75: 2.44 (1.05-5.65) 110: 3.36 (1.6-7.91) 150: 3.88 (1.73-8.74)	Estrato 1: 5: 0.81 (0.09 – 7.23) 10: 3.4 (0.91 – 12.65) 20: 6.43 (1.94 – 21.37) Estrato 2: 5: 2.17 (0.91 – 5.18) 10: 3.34 (2.15 – 5.19) 15: 3.41 (1.97 – 5.89) 20: 4.56 (2.83 – 7.33)	2.5: 1.78 (0.91 – 3.48) 10: 2.45 (1.31 – 4.61) 10 BID y 20 QD fueron terminados por alto riesgo de sangrado

Figura N° 2. Estudios con nuevos ACO en SCA (Fase II).

Posteriormente se diseñó el estudio APPRAISE – 2, de Fase III, para evaluar el efecto en resultados clínicos de la adición de Apixaban a pacientes después de un SCA que recibían frecuentemente DAP. El estudio que fue inicialmente planeado para reclutar 14,000 pacientes fue detenido con cerca de la mitad debido a una excesiva incidencia de hemorragias mayores, sin llegar a demostrar eficacia en la variable primaria (Figura N° 3) (13).

El estudio ATLAS ACS 2 – TIMI 51 se llevó a cabo con Rivaroxaban en dosis de 2.5 y 5 mg dos veces al día, en aproximadamente 15,000 pacientes con SCA reciente que mayoritariamente recibieron DAP, seguidos

por más de un año (Figura N°3). La variable primaria compuesta de mortalidad cardiovascular (CV), IMA y ACV disminuyó significativamente en el grupo asignado a Rivaroxaban en ambas dosis, pero solamente en los que recibieron 2.5 mg BID se demostró beneficio en la mortalidad CV (Figura N° 4). En comparación con placebo, Rivaroxaban incrementó las tasas de hemorragia mayor no relacionadas con cirugía de revascularización y de hemorragia intracraneal, sin un aumento significativo de las hemorragias fatales u otros eventos adversos, siendo la dosis de 2.5 mg BID más segura que la de 5 mg BID (Figura N°5) (14).

Estudios Doble Ciego de Fase II para titular dosis de Nuevos ACO en SICA			
	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Acrónimo	RE – DEEM	ATLAS	APPRAISE
N° pacientes	1861	3491	1715
STEMI/NSTEMI, %	60/40	52/48	61 – 67/33 – 39
DAP, %	99	Estrato 1: 0 Estrato 2: 100	76
Duración, meses	6	6	6
Dosis	50 – 150 mg BID	5 – 20 mg QD	10 – 20 mg/día / 2.5 – 10 mg BID
Resultados de seguridad, HR (IC 95%)	50: 1.82 (0.77-4.29) 75: 2.44 (1.05-5.65) 110: 3.36 (1.6-7.91) 150: 3.88 (1.73-8.74)	Estrato 1: 5: 0.81 (0.09 – 7.23) 10: 3.4 (0.91 – 12.65) 20: 6.43 (1.94 – 21.37) Estrato 2: 5: 2.17 (0.91 – 5.18) 10: 3.34 (2.15 – 5.19) 15: 3.41 (1.97 – 5.89) 20: 4.56 (2.83 – 7.33)	2.5: 1.78 (0.91 – 3.48) 10: 2.45 (1.31 – 4.61) 10 BID y 20 QD fueron terminados por alto riesgo de sangrado

Figura N° 3. Estudios de Fase II con Apixaban (APPRAISE – 2) y Rivaroxaban (ATLAS – 2).

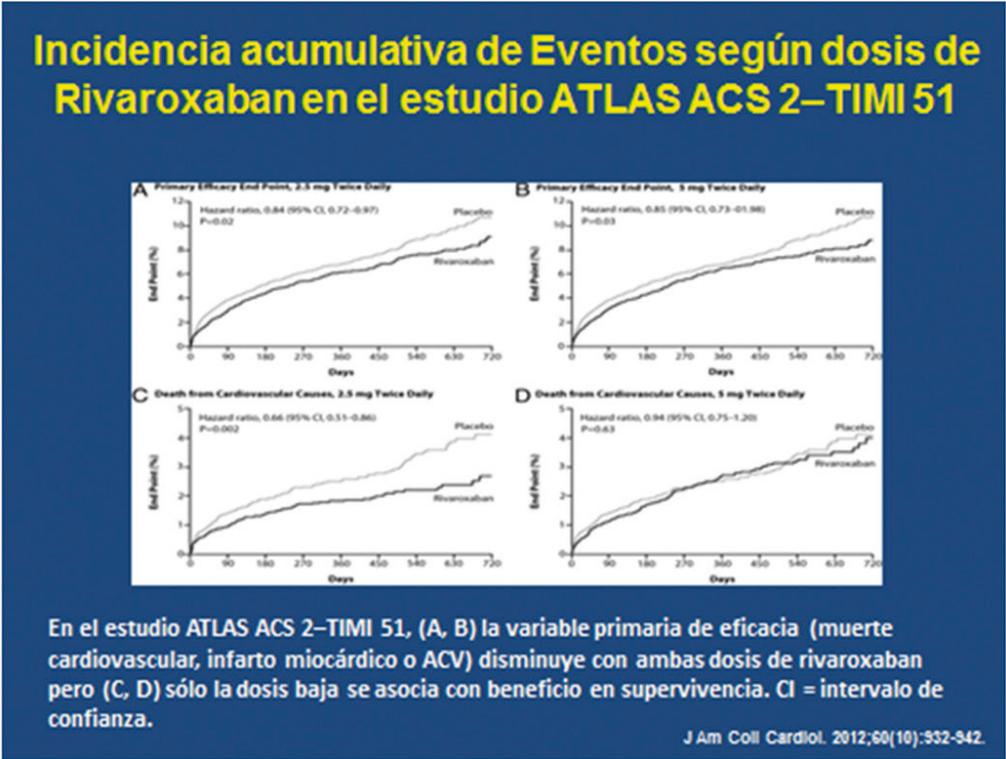


Figura N° 4. Resultados de la Variable Primaria de Eficacia en el Estudio ATLAS ACS 2 – TIMI 51.

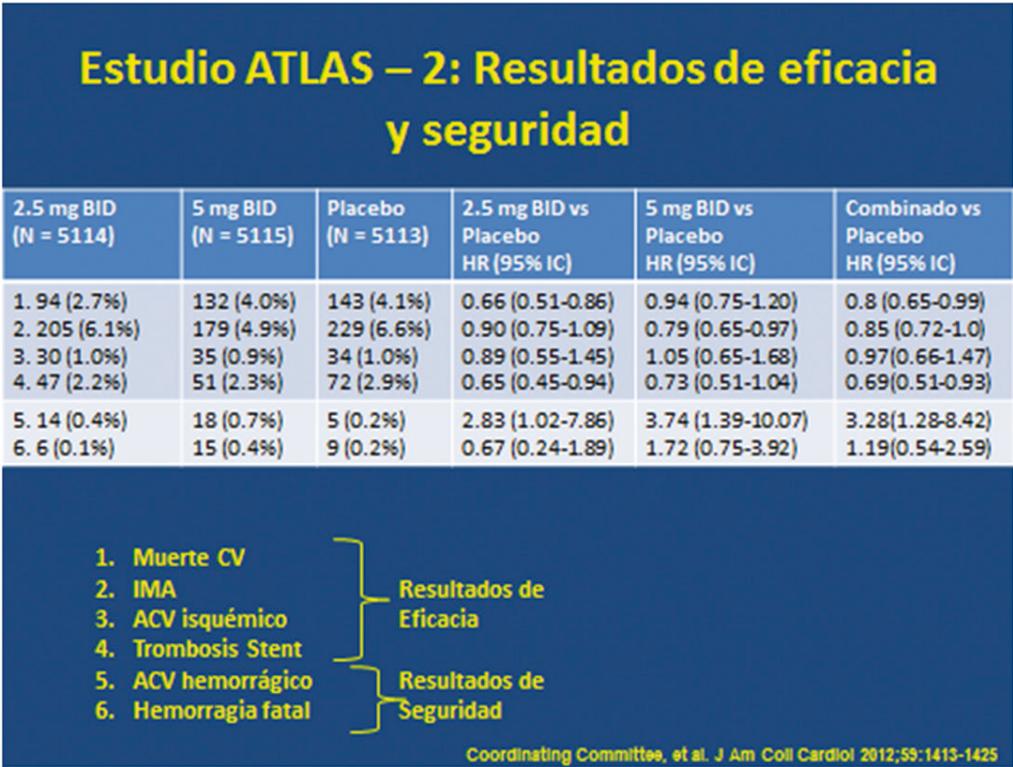


Figura N° 5. Eficacia y seguridad en el estudio ATLAS ACS 2 – TIMI 51.

En el Congreso de la Sociedad Europea de Cardiología se presentaron los resultados de un sub estudio del ATLAS ACS 2 – TIMI 51 en pacientes con IMA con segmento ST elevado, que recibieron Rivaroxaban a dosis de 2.5 mg BID versus placebo. Se demostró beneficio en la reducción de la variable primaria compuesta de mortalidad CV, IMA y ACV, así como de la mortalidad CV y total, pese a un aumento significativo de hemorragias mayores (Figura N°6) (15). Este hallazgo marca una diferencia con lo que había mostrado warfarina, con la cual los resultados de eficacia no lograban mejoría en la mortalidad total por la magnitud de los efectos hemorrágicos. La Sociedad Europea de Cardiología, en sus guías de tratamiento de IMA con ST elevado, sugiere añadir Rivaroxaban a la DAP a largo plazo si el paciente tiene bajo riesgo de sangrado (16).

CONCLUSIONES

En estudios de Fase II y III de los nuevos ACO en SCA, sólo Rivaroxaban mostró resultados favorables en los desenlaces clínicos fatales y no fatales, aunque con un aumento en las complicaciones hemorrágicas; la dosis de 2.5 mg BID en casos de IMA con ST elevado puede ser considerada para adicionarse a la DAP si existe bajo riesgo de sangrado. Se esperan resultados de nuevos estudios que puedan ampliar las indicaciones de uso de este nuevo grupo de fármacos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nabel E.G. and Braunwald E. A tale of coronary artery disease and myocardial infarction. *NEJM* 2012, 366 (1): 54 – 63.
2. Roe M.T. and Ohman E.M. A new era in secondary prevention after acute coronary syndrome. *NEJM* 2012, 366 (1): 85 – 87.
3. 2012 AACC/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction. *JACC* 2012, 60 (7): 645 – 681.
4. Medina F. Los agentes antitrombóticos en la enfermedad coronaria. *Diagnóstico* 2012, 51 (2): 96 – 105.
5. Merlini PA et al. Persistent activation of coagulation mechanism in unstable angina and myocardial infarction. *Circulation* 1994, 90 (1):61-68.
6. Rothberg M.B. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: Meta-analysis with estimate of risk and benefit. *Ann Intern Med.* 2005, 143 (4):241-250.
7. Ansell J et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists. *Chest* 2008;133;160S–198S.
8. Caravado J. Antitrombóticos orales antiguos y modernos : mecanismos de acción y diferencias. *Diagnóstico* 2012, 51 (2) : 70 – 3.
9. New Oral Anticoagulants in atrial fibrillation and acute coronary syndromes: ESC Working Group on Thrombosis. *JACC* 2012; 59 (16): 1413 – 25.
10. Oldgren J., Budaj A., Granger C.B.; et al. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial, *Eur Heart J* 2011, 32 (22): 2781 -2789.
11. Mega J.L., Braunwald E., Mohanavelu S. et al. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndrome (ATLAS ACS – TIMI 46): a randomized, double-blind, phase II trial. *Lancet* 2009, 374 (9683): 29 – 38.
12. Alexander J.H., Becker R.C., Bhatt D.L.; et al. Apixaban, an oral, direct, selective factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRAISE) trial. *Circulation* 2009, 119 (22): 2877-2885.
13. Alexander J.H. et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *NEJM* 2011, 365 (8): 699 – 708.
14. Mega J.L., Braunwald E., Wiviott S.D. et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *NEJM* 2012, 366 (1): 9 – 19.
15. Mega J. Congreso de la Sociedad Europea de Cardiología, 29 de Agosto de 2012.
16. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal* 2012, 33 (20): 2569–2619.