



## Preguntas y respuestas

# Papel de los nuevos anticoagulantes orales en la cardiopatía isquémica



## Role of the new oral anticoagulants in ischemic heart disease

Isabel Ruiz-Zamora<sup>a</sup> y Guillermo Isasti<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Cardiología, Fundación Hospital Calahorra, Calahorra, La Rioja, España

<sup>b</sup> Unidad de Cardiología, Hospital Universitario de Ceuta, Ceuta, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 5 de marzo de 2014

Aceptado el 7 de marzo de 2014

On-line el 18 de abril de 2014

### Introducción

La prevalencia de la fibrilación auricular (FA) es elevada en nuestra población. En este entorno clínico los nuevos anticoagulantes orales (NACO) juegan un papel cada día más importante, con ensayos clínicos que avalan su seguridad y su eficacia.

Con la introducción de estos nuevos fármacos en nuestra práctica clínica surgen distintas cuestiones en lo referente a la cardiopatía isquémica.

En este artículo se pretende analizar el papel de los NACO como tratamiento coadyuvante en el síndrome coronario agudo (SCA); el manejo de los pacientes bajo tratamiento con estos fármacos al sufrir un SCA, y su uso en pacientes con antecedentes tanto precoces (tras el primer año) como tardíos de SCA en los cuales aparece FA con indicación para un NACO.

### Nuevos anticoagulantes orales en el tratamiento de síndrome coronario agudo

Los pacientes que han sufrido un SCA siguen teniendo una alta tasa de recurrencia de eventos y de mortalidad a pesar del tratamiento disponible, por lo que es necesario proseguir la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas. Puesto que la coagulación desempeña un papel fundamental en la presentación de eventos isquémicos agudos, se han ensayado, ya desde hace décadas, tratamientos para su bloqueo. Los nuevos anticoagulantes orales ofrecen ventajas farmacocinéticas sobre los clásicos antivitamina K (AVK) y se han mostrado seguros en otros campos. Así, los NACO podrían convertirse en un aliado en el tratamiento del SCA<sup>1</sup>.

Un metaanálisis de los estudios que evalúan la asociación de NACO con antiagregantes en el tratamiento del SCA mostró una reducción significativa de eventos adversos

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [doctorisasti@hotmail.com](mailto:doctorisasti@hotmail.com) (G. Isasti).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.carcor.2014.03.002>

1889-898X/© 2014 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

cardiovasculares mayores (EACM) (muerte, infarto agudo de miocardio [IAM] o accidente cerebrovascular [ACV]) a costa de un incremento significativo de sangrados relevantes desde el punto de vista clínico. Asumiendo la cuestionable igual importancia entre los EACM y los sangrados, el beneficio clínico neto fue desfavorable para los NACO.

En asociación con ácido acetilsalicílico (AAS) en monoterapia, la reducción relativa de EACM en el brazo de los NACO fue del 30% mientras que el incremento de sangrados fue del 79%; cuando los NACO se asociaron a AAS más tienopiridina, la reducción de EACM fue solo del 13%, mientras que el incremento de sangrados aumentó al 134%. Por tanto, el margen de reducción de eventos con NACO fue mayor en asociación a antiagregación simple y el incremento del riesgo relativo de sangrado, menor<sup>2</sup>.

A pesar del resultado de este metaanálisis, cada fármaco tiene sus peculiaridades, y sus efectos dependen en gran medida de la dosis empleada, siendo dispares los resultados de los estudios que los avalan.

En el ensayo en fase II RE-DEEM con dabigatrán se observó un incremento significativo de sangrados mayores directamente proporcional a la dosis del fármaco, mientras que no hubo diferencias significativas en cuanto a eventos isquémicos.

En el ensayo en fase III APPRAISE-2 se evaluó la eficacia de apixabán en dosis de 5 mg 2 veces al día (dosis empleada para la prevención de tromboembolismo en FA) en pacientes de alto riesgo. El ensayo fue suspendido prematuramente tras haber incluido 7.000 de los 10.800 pacientes previstos, al detectarse un aumento significativo de sangrados (entre los que se incluían sangrado intracraneal y sangrado mortal) sin que hubiese una reducción de eventos isquémicos que los contrarrestara. Así, el objetivo primario de eficacia (muerte, IAM y ACV isquémico) ocurrió en el 7,5% de los pacientes en el grupo de apixabán y en el 7,9% de los del grupo placebo (HR: 0,95; IC 95%: 0,80-1,11;  $p=0,51$ ), mientras que la incidencia de sangrado mayor fue del 1,3% para los que recibieron apixabán y del 0,5% en el grupo placebo (HR: 2,59; IC 95%: 1,50-4,46;  $p=0,001$ )<sup>3</sup>.

En el ensayo en fase III ATLAS-2 se testaron dosis bajas de rivaroxabán (2,5 y 5 mg 2 veces al día) frente a placebo en pacientes de moderado-alto riesgo. El objetivo primario (muerte cardiovascular, IAM y ACV isquémico) se redujo significativamente (8,9% vs 10,7%; HR: 0,84; IC 95%: 0,74-0,96;  $p=0,008$ ), con un NNT de 56 pacientes. Además, se objetivó una reducción de mortalidad total y cardiovascular, aunque solo en la dosis de 2,5 mg (2,7% vs 4,1%; HR: 0,66; IC 95%: 0,51-0,86;  $p=0,002$ ). En cambio, el sangrado mayor fue casi 4 veces más frecuente con rivaroxabán (2,1 vs. 0,6%; HR: 3,96; IC 95%: 2,46-6,38;  $p<0,001$ ), aunque sin aumento significativo del sangrado mortal<sup>4</sup>.

Así, los NACO han demostrado en el tratamiento del SCA una modesta reducción de eventos isquémicos a costa de un aumento importante de sangrados.

En fase III, solo el ATLAS-2 consiguió con rivaroxabán una reducción del combinado de muerte y eventos isquémicos, aunque a cambio de un mayor aumento proporcional de sangrados mayores. A pesar de que el beneficio neto (en caso de que diéramos el mismo valor a eventos isquémicos y sangrados) es negativo para el fármaco, se objetivó una reducción

de mortalidad en el tratamiento con la dosis de 2,5 mg. Con estos datos, rivaroxabán ha sido aprobado en Europa para el tratamiento del SCA.

Por tanto, la adición de este fármaco es una opción para pacientes seleccionados con SCA, pero la identificación de grupos de pacientes que se puedan beneficiar de este tratamiento es un reto.

Los beneficios de rivaroxabán se mantuvieron en todos los subgrupos del ATLAS-2 aunque, dado el importante incremento de sangrados, parece lógico evitar la triple terapia en pacientes con alto riesgo hemorrágico, más aun teniendo en cuenta que ninguno de estos fármacos tiene un antídoto disponible.

Además, el número de pacientes con antiagregación simple después de un SCA —que parecen beneficiarse más de la adición de NACO— es bajo, debido al alto porcentaje de pacientes revascularizados con stents y a que las guías de práctica clínica recomiendan doble antiagregación durante 12 meses.

También es recomendado por las guías el empleo los nuevos fármacos antiagregantes sobre clopidogrel, pero hasta la fecha ninguno de los NACO ha sido evaluado junto con estos fármacos. Prasugrel y ticagrelor han demostrado mayor eficacia en la prevención de eventos isquémicos, aunque también un ligero incremento del riesgo de sangrado, por lo que su combinación con NACO supondría, en comparación a la asociación NACO-clopidogrel, un menor margen de reducción de eventos, mientras que el riesgo de sangrado podría ser inaceptable. Por tanto, su administración conjunta no sería recomendable hasta disponer de datos al respecto. Además, el alto precio de este posible tratamiento sería otro factor limitante para su empleo actualmente.

---

## Manejo de los nuevos anticoagulantes orales ante un síndrome coronario agudo

Cada vez será menos infrecuente encontrarse ante esta situación. Nos enfrentamos a un paciente anticoagulado con requerimientos de medicación y actuaciones invasivas con potencial hemorrágico.

- En caso de un SCACEST, la ACTP primaria vía radial se recomienda sobre la fibrinólisis. Se recomienda usar anticoagulación parenteral, independientemente de la hora de la última dosis de NACO, siendo la bivalirudina el fármaco preferido. Los inhibidores de glucoproteínas IIb/IIIa deberían ser evitados. Si la fibrinólisis es la única opción disponible para la reperfusión, se consideraría segura si el paciente presenta un TTPa (para inhibidores directos de la trombina) o un TP (para inhibidores del factor Xa) que no excedan el límite superior de la normalidad. La heparina sódica o enoxaparina deberían evitarse hasta que el efecto del NACO haya desaparecido (12 h o más tras la última toma).

- En SCASEST, tras la desaparición del efecto del NACO se podría utilizar fondaparinux, heparina sódica o enoxaparina. Los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, de nuevo, deben evitarse. En el momento del intervencionismo, la vía radial es la más aconsejable, y se prefiere asimismo el implante de stents convencionales frente a farmacoactivos para disminuir la exposición a doble o triple terapia. La angioplastia con balón única o la cirugía de revascularización coronaria podrían

ser opciones válidas para reducir la necesidad de doble o triple terapia a largo plazo en base al riesgo hemorrágico del paciente.

- En el paciente estabilizado, la anticoagulación puede reintroducirse tras la interrupción de la anticoagulación parenteral, siendo razonable reintroducir el mismo NACO en lugar de un AVK. Hay datos insuficientes para recomendar el cambio de un NACO en particular sobre otros en el contexto del SCA reciente. Como al menos se requiere un agente antiplaquetario, debería considerarse elegir la dosis de NACO más baja.

- Desde el alta hasta el primer año tras el SCA, vamos a enfrentarnos a la decisión de combinar la terapia antiplaquetaria doble o simple con un tratamiento anticoagulante —tanto NACO como AVK— que incrementa significativamente el riesgo de sangrado, independientemente de la combinación elegida. El tratamiento debe ser individualizado según el riesgo trombotico y de sangrado del paciente. Por ello, se recomienda el uso de escalas como la GRACE, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc y HAS-BLED. Las guías de SCA recomiendan doble antiagregación durante un año tras el SCA, pero también que el periodo de doble o triple terapia sea el más corto posible (un mes para stent convencionales y 3-6 meses para los farmacoactivos). Tras este periodo, la monoterapia con AVK/NACO podría considerarse en pacientes de bajo-intermedio riesgo trombotico y moderado-alto riesgo de sangrado. Si fuese necesario un antiagregante tras el año del SCA, una dosis baja de NACO podría ser una opción más segura, especialmente en aquellos con HAS-BLED mayor o igual a 3. Un grupo de preferencia por los AVK con un objetivo de INR entre 2-2,5 frente a NACO serían los pacientes ancianos con insuficiencia renal. Con respecto a los pacientes en tratamiento con ticagrelor o prasugrel, debemos evitar los NACO hasta que dispongamos de nuevos datos de seguridad<sup>5</sup> (tabla 1).

### Introducción de un nuevo anticoagulante oral por fibrilación auricular tras un síndrome coronario agudo

- Si durante el primer año tras el SCA apareciera FA con riesgo tromboembólico suficiente como para indicar el inicio de anticoagulación, debemos plantearnos las distintas opciones disponibles. En pacientes con bajo riesgo trombotico podríamos considerar los AVK en monoterapia tras 1-3 meses (6 en caso de los stents farmacoactivos), especialmente cuando el riesgo de sangrado sea elevado (HAS-BLED > 3). El efecto protector antitrombotico de los NACO en monoterapia aún no está demostrado en este periodo. Por el contrario, en pacientes con alto riesgo trombotico (GRACE > 118) el tratamiento con clopidogrel adicional debe garantizarse durante los primeros 6-12 meses tras el evento agudo. Si está indicado un NACO, se prefiere un inhibidor del factor Xa. El rivaroxabán a dosis bajas (2,5 mg/5 mg 2 veces al día) disminuye los eventos isquémicos en pacientes con SCA bajo tratamiento con doble antiagregación<sup>4</sup>, pero el efecto protector de esta dosis contra los ictus relacionados con FA permanece sin determinar.

- Los pacientes con cardiopatía isquémica estable que desarrollan FA deberían recibir anticoagulación basándose en la escala de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc, como hemos indicado. Los AVK

**Tabla 1 – Recomendaciones sobre el manejo de pacientes con FA bajo tratamiento con NACO que sufren un SCA**

1. Interrumpir temporalmente el NACO
2. Iniciar inmediatamente doble antiagregación, excepto en los pacientes con alto riesgo de sangrado
3. Baja dosis de AAS, preferiblemente combinada con un inhibidor del receptor de ADP
4. Tras el periodo de efecto del NACO, la anticoagulación parenteral debería ser iniciada. Fondaparinux se prefiere en el SCASEST por su menor riesgo de sangrado
5. En caso de SCACEST, la angioplastia primaria se recomienda energicamente sobre fibrinólisis. Si la fibrinólisis es la única opción, iniciar heparina o enoxaparina tras el cese del efecto del NACO
6. En caso de SCASEST, retrasar la coronariografía hasta el cese del efecto del NACO si es posible
7. En caso de intervencionismo coronario se prefiere:  
La vía radial  
Una angioplastia con balón sin implante de stent  
Stent convencional mejor que farmacoactivo  
Uso de anticoagulación parenteral, preferentemente bivalirudina  
Evitar inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa
8. En pacientes que requieran revascularización extensa, la cirugía de revascularización quirúrgica es una opción válida
9. Al reintroducir el NACO, considerar una reducción de dosis según el riesgo de sangrado y aterotrombotico
10. Prasugrel y ticagrelor no han sido evaluados con NACO, por lo que no se recomienda su uso por el momento

en monoterapia son superiores al AAS tras el SCA para prevenir eventos isquémicos, y la asociación de ambos no ha demostrado ser más protectora pero sí asociar un exceso de sangrados. La anticoagulación con AVK aislada es suficiente en la mayor parte de pacientes con FA y cardiopatía isquémica estable<sup>6</sup>. Nos podríamos plantear si los NACO son alternativas seguras y eficaces en tales pacientes. Sobre el 15-20% de los pacientes en fase III de los ensayos con NACO tenían un IAM previo. No se observaron interacciones en términos de resultados o seguridad entre los pacientes con o sin IAM previo. Es probable que las ventajas de los NACO sobre los AVK se mantengan en pacientes con cardiopatía isquémica y FA. Incluso para dabigatrán, que se asoció con un riesgo —no significativo— de IAM, el beneficio clínico neto se mantuvo<sup>7</sup>. En pacientes con dabigatrán con bajo riesgo hemorrágico y alto riesgo aterotrombotico se podría considerar añadir AAS a bajas dosis, aceptando que esto incrementará el riesgo de sangrado en un 60% aproximadamente<sup>8</sup>.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Sinnaeve PR, Adriaenssens T, Höchtel T, et al. New oral anticoagulant agents after ACS. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2012;1:87-93.
2. Oldgren J, Wallentin L, Alexander JH, et al. New oral anticoagulants in addition to single or dual antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2013;34:1670-80.

3. Alexander JH, Lopes RD, James S, et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2011;365:699-708.
4. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2012;366:9-19.
5. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace.* 2013;15:625-51.
6. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2011;32:2999-3054.
7. Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S, et al. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial. *Circulation.* 2012;125:669-76.
8. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Circulation.* 2013;127:634-40.