

Nuevas evidencias y directrices en antiagregación y anticoagulación en síndrome coronario agudo e intervencionismo coronario percutáneo

David Vivas^a, Antonio Fernández-Ortiz^a, Carlos Macaya Miguel^a, Eulogio García Fernández^a, Andrés Iñiguez Romo^b y Antonio Serra Peñaranda^c, en representación del Grupo TEAM

^aInstituto Cardiovascular. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España.

^bServicio de Cardiología. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Vigo. Pontevedra. España.

^cUnidad de Hemodinámica. Servicio de Cardiología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

Se revisan los avances más relevantes relacionados con el tratamiento antiagregante y anticoagulante en el campo del síndrome coronario agudo y el intervencionismo coronario percutáneo. En primer lugar, se revisan los últimos estudios sobre la seguridad y la efectividad de la bivalirudina en el intervencionismo coronario. Se describen también los nuevos datos del abciximab en pacientes con síndrome coronario agudo sometidos a intervencionismo coronario. Además, se realiza una actualización sobre los antiplaquetarios de tercera generación, en concreto la nueva tienopiridina prasugrel. En cuanto a los fármacos anti-factor X, se comentan los resultados de los ensayos clínicos más recientes en cardiología intervencionista y síndrome coronario agudo. Por último, se revisan los avances en la utilización de heparinas de bajo peso molecular, sobre todo en el intervencionismo coronario.

Palabras clave: Intervencionismo coronario. Síndrome coronario agudo. Bivalirudina. Abciximab. Prasugrel.

New Findings and Directions in Antiaggregation and Anticoagulation Therapy in Acute Coronary Syndrome and Percutaneous Coronary Intervention

This article contains a review of the most significant developments in antiaggregation and anticoagulation therapy in acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention. Firstly, the latest studies on the safety and efficacy of bivalirudin in percutaneous coronary interventions are considered. Thereafter, new data on the use of abciximab in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention are discussed. The article also provides an update on third-generation antiplatelet drugs, specifically the thienopyridine prasugrel. With regard to anti-factor-Xa drugs, the findings of the most recent clinical trials in interventional cardiology and acute coronary syndromes are discussed. Finally, progress in the use of low-molecular-weight heparin, primarily in percutaneous coronary interventions, is also reviewed.

Key words: Percutaneous coronary intervention. Acute coronary syndrome. Bivalirudin. Abciximab. Prasugrel.

CONTRIBUCIÓN DE LA BIVALIRUDINA A LA SEGURIDAD Y LA EFECTIVIDAD EN EL INTERVENCIONISMO CORONARIO PERCUTÁNEO

La bivalirudina es un inhibidor directo, reversible y específico de la trombina que, a diferencia de la heparina, puede actuar en la trombina unida al trombo, no precisa cofactor, no se inactiva por inhibidores circulantes, no se une a proteínas plasmáticas y, además, inhibe la activación plaquetaria

mediada por la trombina¹. Aunque existen otros inhibidores directos de la trombina, como la hirudina, la lepirudina o el argatroban, estudios comparativos con la heparina no fraccionada (HNF) han demostrado que la bivalirudina tiene mejor perfil en la reducción de eventos isquémicos sin aumentar las tasas de sangrado². Así, la bivalirudina está indicada en pacientes con un síndrome coronario agudo (SCA) que se someten a intervencionismo coronario percutáneo (ICP).

En el estudio REPLACE II (Randomized Evaluation in PCI Linking Angiomax to Reduced Clinical Events), se comparó en 6.010 pacientes a los que se realizó ICP la administración de bivalirudina, a veces asociada a un inhibidor de la glucoproteína IIb/IIIa (anti-GPIIb/IIIa) sólo en caso de

Correspondencia: Dr. C. Macaya Miguel.
Instituto Cardiovascular. Hospital Clínico San Carlos.
Prof. Martín Lagos, s/n. 28040 Madrid. España.
Correo electrónico: cmacaya.hcsc@salud.madrid.org

ABREVIATURAS

ADP: adenosindifosfato.
 GP: glucoproteína.
 HBPM: heparina de bajo peso molecular.
 HNF: heparina no fraccionada.
 ICP: intervencionismo coronario percutáneo.
 SCA: síndrome coronario agudo.

necesidad por complicaciones en el procedimiento, con HNF más un anti-GPIIb/IIIa³. Los resultados mostraron la no inferioridad de la bivalirudina asociada a un anti-GPIIb/IIIa en situación de rescate (7,2%), con respecto al tratamiento con HNF más un anti-GPIIb/IIIa, con disminución del riesgo de hemorragia. No obstante, la población estudiada tenía un perfil de riesgo bajo y no incluía a pacientes con SCA, por lo que los resultados deben interpretarse con mucha cautela.

El estudio ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) aleatorizó a 13.819 pacientes con SCA sin elevación del segmento ST (SCASEST) de moderado-alto riesgo, seleccionados para estrategia invasiva, a un tratamiento con heparina más un anti-GPIIb/IIIa, a bivalirudina más un anti-GPIIb/IIIa o a bivalirudina sola⁴. La bivalirudina tanto sola como combinada con un anti-GPIIb/IIIa no fue inferior al tratamiento estándar de heparina más un anti-GPIIb/IIIa (el 7,8 frente al 7,3%; $p = 0,32$ para el tratamiento combinado; el 7,7 frente al 7,3%; $p = 0,39$ para la bivalirudina sola). La tasa de hemorragias mayores fue significativamente menor en el grupo de bivalirudina sola que en el de tratamiento estándar (el 3 frente al 5,7%; $p < 0,001$), resultados que se mantenían al año de seguimiento⁵. Como dato importante, casi la mitad de los pacientes incluidos en el estudio no presentaron elevación de troponinas, por lo que quizá el riesgo de hemorragias en el grupo de heparina pudo haber aumentado sin que se produjera beneficio con la adición de anti-GPIIb/IIIa. El único subgrupo donde la bivalirudina no mostró similar eficacia fue en el de pacientes pretratados con carga de clopidogrel, lo que resalta la importancia que tiene un correcto e intenso tratamiento antiplaquetario previo al ICP⁴. Por lo tanto, se puede considerar la bivalirudina como tratamiento anticoagulante de primera opción en pacientes con SCASEST que se someten a ICP, de la misma manera que la HNF y un anti-GPIIb/IIIa, como queda reflejado en las actuales guías de práctica clínica^{6,7}.

El papel de la bivalirudina en pacientes con SCA con elevación del segmento ST (SCACEST)

ha sido evaluado recientemente en el estudio HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction)⁸. En él se aleatorizó a 3.602 pacientes con SCACEST referidos a ICP primario a un tratamiento con bivalirudina o con heparina más un anti-GPIIb/IIIa. El uso de bivalirudina en monoterapia disminuyó la incidencia del evento combinado de sangrado mayor y eventos cardiovasculares mayores (muerte, reinfarto, nueva revascularización e ictus a los 30 días) respecto al tratamiento convencional (el 9,2 frente al 12,1%; $p = 0,005$). Esta reducción se produjo a expensas de un 40% en las tasas de sangrado (el 4,9 frente al 8,3%; $p < 0,001$). Al igual que en los pacientes con SCASEST, estos resultados se mantenían al año de seguimiento⁹. Hay que destacar que el grupo tratado con bivalirudina presentó una mayor incidencia de trombosis del *stent* en las primeras 24 h, sin diferencias a los 30 días, lo cual se atribuyó a un efecto antiplaquetario insuficiente durante las primeras 24 h a pesar de la carga de 600 mg de clopidogrel. De hecho, hasta el 66% de los pacientes del estudio recibieron HNF antes de la aleatorización y sólo un 60%, carga de 600 mg de clopidogrel, por lo que no es de extrañar que la administración de bivalirudina sola o una dosis de carga menor de clopidogrel se hayan postulado como factores independientes para que se produzca trombosis del *stent*¹⁰. En resumen, la utilización de bivalirudina, independientemente de la administración previa de heparina, en pacientes con SCACEST referidos a ICP primario es una opción válida, como queda reflejado en la última actualización de las guías de práctica clínica¹¹.

Por último, se ha estudiado el papel de la bivalirudina en pacientes con angina estable o inestable referidos a ICP. Así, el estudio ISAR-REACT 3 (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment) aleatorizó a 4.570 pacientes con angina estable o inestable y pretratados con 600 mg de clopidogrel a bivalirudina o HNF¹². El tratamiento con bivalirudina no resultó en una disminución de eventos adversos (combinado de sangrado mayor y eventos cardiovasculares) respecto a la HNF, aunque sí se asoció a una menor tasa de sangrados, tanto a 30 días como al año de seguimiento¹³.

NUEVOS DATOS DE ABCIXIMAB EN EL INTERVENCIONISMO CORONARIO DEL SÍNDROME CORONARIO AGUDO

El abciximab es el fragmento Fab del anticuerpo monoclonal 7E3 dirigido contra el receptor GPIIb/IIIa localizado en la superficie plaquetaria¹⁴. A pesar de su corta semivida plasmática, su efecto antiagregante dura aproximadamente 48 h tras su ad-

ministración¹⁵. El abciximab fue el primer anti-GPIIb/IIIa estudiado en el ICP, y se demostró reducción en la tasa de eventos cardiovasculares^{16,17}. No obstante, esos estudios se realizaron en escenarios donde el tratamiento antiagregante dista mucho del actualmente recomendado, fundamentalmente en lo que concierne a la administración de clopidogrel. Los estudios ISAR-REACT 1 y 2 evaluaron la adición de abciximab en comparación con placebo en pacientes pretratados con 600 mg de clopidogrel sometidos a ICP^{18,19}. En el estudio ISAR-REACT 1 se incluyó a 2.159 pacientes en riesgo bajo-moderado referidos a ICP, y no se objetivaron diferencias significativas en la tasa de eventos adversos entre el grupo de abciximab y el de placebo¹⁸. Sin embargo, en el estudio ISAR-REACT 2, que evaluó a 2.022 pacientes con SCA de alto riesgo sometidos a ICP, sí se redujo el porcentaje de eventos adversos en la rama de abciximab¹⁹. Lo que parece seguro, a raíz de los resultados del estudio GUSTO IV-ACS (Global utilization of streptokinase and t-PA for occluded coronary arteries trial IV in Acute Coronary Syndromes), es que la administración de abciximab en pacientes con SCASEST no referidos a ICP no aporta ningún beneficio a la reducción de la mortalidad²⁰. Además, parece que el uso intracoronario de esta molécula puede reducir la obstrucción microvascular y el tamaño del infarto, aunque esta última afirmación precisa de grandes estudios aleatorizados que lo confirmen²¹.

El uso de abciximab en pacientes con SCACEST remitidos a ICP primario se evaluó en el estudio CADILLAC (Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications)²². En él, se aleatorizó a 2.082 pacientes con SCACEST remitidos a ICP mediante un diseño factorial a angioplastia con balón o con *stent* y a abciximab o placebo. La incidencia a 6 meses de eventos adversos (definidos como muerte, reinfarto, ictus o nueva revascularización) fue menor en los pacientes a quienes se trató con *stent* en vez de balón, independientemente de si se los trató con abciximab o no. Para comprobar el efecto del abciximab en el ICP primario en comparación con placebo, se realizó un metaanálisis con más de 1.100 pacientes, y se objetivó una disminución significativa del riesgo de muerte o reinfarto en el grupo de abciximab, a expensas de un aumento en la tasa de sangrado²³. Sin embargo, este efecto del abciximab no es diferente del logrado con otros anti-GPIIb/IIIa, como tirofiban o eptifibatida²⁴. Por último, la estrategia de utilizar de forma «facilitada» abciximab antes del ICP primario, ya sea solo o combinado con dosis reducidas de reteplasa, no fue más eficaz que la utilización de abciximab en el momento del ICP, por lo que se recomienda el uso de abciximab como terapia coadyuvante en el momento del ICP²⁵.

Por lo tanto, en pacientes con un SCASEST sometidos a ICP, el beneficio de la administración de abciximab es más marcado en aquellos pacientes con criterios de alto riesgo^{6,7}. En cuanto a los pacientes con SCACEST, es razonable comenzar con la administración de abciximab en el momento del ICP primario y siempre en pacientes seleccionados (p. ej., con mucha carga trombótica)^{11,26}.

ANTIPLAQUETARIOS DE TERCERA GENERACIÓN: PRASUGREL

El tratamiento antiagregante es una terapia fundamental para los pacientes con SCA. Desde que se conoce que el adenosindifosfato (ADP) es uno de los mediadores más importantes en el fenómeno de aterotrombosis, la inhibición del receptor plaquetario de ADP, en particular el subtipo P2Y₁₂, tiene un papel fundamental en la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes en alto riesgo, como son aquellos con SCA o los que se someten a ICP²⁷. Aunque existen numerosos estudios que demuestran la eficacia del inhibidor del receptor de ADP P2Y₁₂ clopidogrel en este contexto, la experiencia clínica y los hallazgos de laboratorio han mostrado que hay una amplia variabilidad en su respuesta inhibitoria plaquetaria, en la que se implican factores clínicos, genéticos y celulares²⁸. Pero lo más importante es que estos efectos farmacodinámicos van asociados a una mayor frecuencia de eventos adversos, lo cual subraya la necesidad de mejores estrategias de tratamiento antiagregante²⁹. Dado que los efectos alcanzados con el bloqueo del receptor ADP P2Y₁₂ son indiscutibles, diferentes moléculas se encuentran en fase de investigación con el objetivo de lograr una inhibición más rápida, potente y eficaz que con clopidogrel (tabla 1)³⁰. De todas estas, prasugrel es la primera en ser aprobada por las autoridades reguladoras.

La tienopiridina de tercera generación prasugrel es un profármaco que se administra por vía oral y, al igual que el clopidogrel, debe sufrir una biotransformación hepática para convertirse en su metabolito activo antes de ejercer su efecto, el bloqueo irreversible del receptor P2Y₁₂³¹. No obstante, prasugrel presenta un inicio de acción más rápido y una menor variabilidad interindividual que clopidogrel, con lo que se obtiene una mayor inhibición plaquetaria³².

La evidencia científica del prasugrel tiene su base en el ensayo TRITON (Trial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel)-TIMI 38, que evaluó la eficacia clínica y la seguridad de prasugrel (dosis de carga de 60 mg seguida de una dosis de mantenimiento de 10 mg), en comparación con clopidogrel (dosis de carga de 300 mg seguida de una dosis de

TABLA 1. Propiedades de los actuales y los futuros antagonistas del receptor de ADP P2Y12

Fármaco	Clase	Mecanismo de acción	Modo de administración	Frecuencia de la dosis de mantenimiento	Aprobación/fase de desarrollo
Ticlopidina	Tienopiridina (1. ^a generación)	Profármaco irreversible	Oral	Diaria	Aprobado 1991
Clopidogrel	Tienopiridina (2. ^a generación)	Profármaco irreversible	Oral	Diaria	Aprobado 1997
Prasugrel	Tienopiridina (3. ^a generación)	Profármaco irreversible	Oral	Diaria	Aprobado 2009
Cangrelor	Análogo ATP	Acción directa, reversible	Intravenoso	Sin dosis de mantenimiento	Ensayo de fase III (CHAMPION-PLATFORM y CHAMPION-PCI) terminado en 2009; otros ensayos en marcha
Ticagrelor (AZD6140)	Ciclopentiltrina-zolopirimidina	Acción directa, reversible	Oral	Dos veces al día	Ensayo de fase III (PLATO) publicado en 2009
Elinogrel (PRT060128)	Quinazolinodiona	Acción directa, reversible	Intravenoso y oral	Dos veces al día	Ensayo de fase II en marcha

Adaptada de Vivas et al³⁰.

mantenimiento de 75 mg) en 13.608 pacientes con SCA de moderado-alto riesgo tratados con ICP³³. En ese estudio de fase III, aleatorizado, a doble ciego y de grupos paralelos, prasugrel obtuvo una significativa reducción relativa del 19% (el 9,9% con prasugrel frente al 12,1% con clopidogrel; *hazard ratio* [HR] = 0,81; $p < 0,001$) en las tasas de la variable de valoración principal (combinación de muerte cardiovascular, infarto de miocardio e ictus no fatal), además de una disminución significativa de la tasa de trombosis del *stent* (el 9,7 frente al 11,9%; HR = 0,81; $p = 0,0001$) durante un periodo de seguimiento de 15 meses³⁴. Estos beneficios se produjeron a costa de un aumento del riesgo de hemorragias mayores según los criterios del grupo TIMI, no relacionadas con *bypass* coronario (el 2,4 frente al 1,8%; $p = 0,03$), observadas sobre todo en la fase de mantenimiento con prasugrel³³. Debido a este hecho, es importante analizar si la disminución de eventos cardiovasculares supera el riesgo de hemorragias en pacientes en tratamiento con prasugrel. Así, el beneficio clínico neto de prasugrel fue superior al de clopidogrel, a pesar del mayor número de sangrados (el 12,2 frente al 13,9%; HR = 0,87; $p = 0,004$). Este efecto beneficioso se debió en gran parte a una notable disminución de los infartos de miocardio no fatales, sin observarse diferencias en la mortalidad o en el porcentaje de ictus, y se comprobó desde el tercer día y se mantuvo durante todo el periodo de seguimiento³⁵. Es importante destacar que existen determinados subgrupos de pacientes que parecen obtener un mayor beneficio con prasugrel, como fue el caso de los pacientes con diabetes mellitus y los pacientes con SCACEST, en los que no se observó aumento

alguno del riesgo hemorrágico^{36,37}. Por el contrario, el análisis neto mencionado anteriormente no objetivó beneficio en los pacientes de edad avanzada (> 75 años), en pacientes con un peso < 60 kg ni en los que tenían antecedentes de ictus o accidente isquémico cerebral transitorio³³.

El uso clínico de prasugrel ha sido aprobado recientemente, pero sólo en pacientes con SCA tratados mediante ICP. La eficacia clínica de prasugrel en pacientes con angina inestable/SCACEST que reciben tratamiento médico se está evaluando actualmente en el ensayo TRILOGY-SCA (Targeted Platelet Inhibition to Clarify the Optimal Strategy to Medically Manage Acute Coronary Syndromes, NCT00699998). Prasugrel también se está evaluando en pacientes sometidos a ICP electivo en un estudio de función plaquetaria llamado TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity in Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel, NCT00910299).

FÁRMACOS ANTI-FACTOR Xa. RESULTADOS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS MÁS RECIENTES EN CARDIOLOGÍA INTERVENCIONISTA Y SÍNDROME CORONARIO AGUDO

De los fármacos anti-factor Xa, el fondaparinux es del que hay más evidencias científicas en la actualidad. Al igual que las heparinas de bajo peso molecular, el fondaparinux tiene disponibilidad subcutánea y una larga semivida, que permite su administración una vez al día para todas sus indicaciones³⁸. La eficacia y la seguridad de una única

dosis subcutánea diaria de fondaparinux (2,5 mg) se compararon con el tratamiento subcutáneo con enoxaparina 1 mg/kg en el ensayo clínico OASIS-5 (Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators)³⁹. En ese estudio se aleatorizó a 20.078 pacientes con SCASEST a estos dos tratamientos; el objetivo primario fue la no inferioridad del fondaparinux con respecto a la enoxaparina. Se objetivó una proporción de eventos cardiovasculares similar en ambos grupos; sin embargo, la tasa de sangrados en los tratados con fondaparinux resultó ser inferior respecto al grupo de enoxaparina (el 2,2 frente al 4,1%; $p < 0,001$). Es interesante que la mortalidad a los 6 meses fuera menor en el grupo de fondaparinux (el 5,8 frente al 6,5%; $p = 0,05$), disminución relacionada con el porcentaje de sangrados. Otro hallazgo importante de este estudio fue la mayor tasa de trombosis del catéter durante el ICP con fondaparinux (el 0,9 frente al 0,4%; $p < 0,001$).

El fondaparinux también se ha evaluado en el contexto de pacientes con SCACEST. En el estudio OASIS-6 se aleatorizó a 12.092 pacientes a 2,5 mg diarios de fondaparinux subcutáneo durante 8 días o hasta el alta hospitalaria y a HNF o ningún tratamiento anticoagulante⁴⁰. Los pacientes se dividieron en dos estratos en función de que estuviese indicado o no el uso de HNF a juicio del investigador: estrato 1 (sin indicación de HNF) y estrato 2 (con indicación de HNF). Se observó un beneficio estadísticamente significativo en el grupo de fondaparinux en el evento combinado de muerte o reinfarto a los 9 días, 30 días y al final del estudio (6 meses). Esta reducción sólo se observó en el estrato 1 (el 14 frente al 11,2%; $p < 0,001$), pero no en el estrato 2, en el que la mayoría de los pacientes recibieron ICP. Los pacientes tratados con fondaparinux presentaron, además, un mayor número de trombosis relacionadas con el catéter y una menor tasa de san-

grados. Por lo tanto, a la luz de los datos del estudio OASIS-6, se puede concluir que en los pacientes con SCACEST sin indicación de tratamiento con HNF el fondaparinux es más efectivo y seguro que ninguna terapia anticoagulante, independientemente de que se use o no estreptocinasa como agente fibrinolítico. Si el tratamiento incluye un agente trombolítico específico de la fibrina con indicación de HNF, el fondaparinux es tan eficaz y seguro como la HNF. Por último, en los pacientes manejados con ICP primario, el fondaparinux se asocia a un mayor número de complicaciones que la HNF, sobre todo en relación con el procedimiento.

El hecho de que en esos estudios se observara un mayor número de complicaciones relacionadas con el procedimiento en el grupo de fondaparinux llevó a analizar retrospectivamente los datos, sobre todo del estudio OASIS-5. En este, los investigadores encontraron que el aumento del riesgo de trombosis relacionada con el catéter se podía evitar usando HNF durante el procedimiento sin perder las ventajas del fondaparinux en cuanto a una menor tasa de sangrados. No obstante, la respuesta a esta hipótesis se analiza actualmente en el estudio FUTURA (Fondaparinux Trial with UFH during Revascularization in patients with ACS)-OASIS 8.

Actualmente se encuentra en fase de investigación una serie de agentes orales e intravenosos que inhiben el factor Xa (fig. 1)⁴¹. El otamixabán es un agente intravenoso que inhibe directamente el factor Xa. Sus propiedades farmacocinéticas, con una semivida de 30 min, una dosificación ajustada al peso, sin necesidad de monitorizar las concentraciones y su poca eliminación por vía renal, hacen de esta molécula un tratamiento anticoagulante prometedor en los pacientes que van a someterse a un ICP. Los estudios de fase II SEPIA (Study Program to Evaluate the Prevention of Ischemia with direct

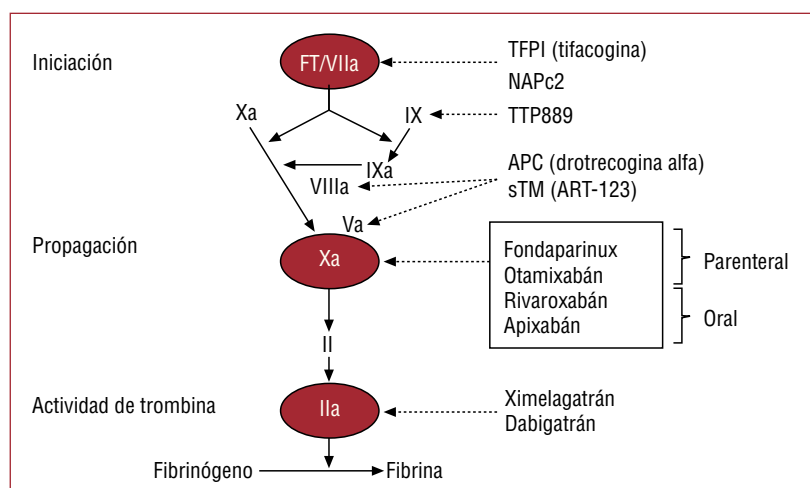


Fig. 1. Mecanismo de acción de los nuevos anticoagulantes (adaptado de Weitz et al⁴¹).

TABLA 2. Acrónimos y nombres de los diferentes estudios citados en el texto

Acrónimo	Nombre
ACUITY	Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy
APPRAISE	Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events
ATLAS	Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Aspirin With or Without Thienopyridine Therapy in Subjects With Acute Coronary Syndrome
CADILLAC	Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications
EXTRACT	Enoxaparin and Thrombolysis Reperfusion for Acute Myocardial Infarction
FUTURA	Fondaparinux Trial with UFH during Revascularization in patients with ACS
GUSTO IV-ACS	Global utilization of streptokinase and t-PA for occluded coronary arteries trial IV in Acute Coronary Syndromes
HORIZONS-AMI	Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction
ISAR-REACT	Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment
OASIS	Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators
REPLACE	Randomized Evaluation in PCI Linking Angiomax to Reduced Clinical Events
SEPIA	Study Program to Evaluate the Prevention of Ischemia with direct Anti-Xa inhibition
STEEPLE	Safety and Efficacy of Enoxaparin in PCI Patients, an International Randomized Evaluation
SYNERGY	Superior Yield of the New Strategy of Enoxaparin, Revascularization and Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors
TRIGGER-PCI	Testing Platelet Reactivity in Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel
TRILOGY-ACS	Targeted Platelet Inhibition to Clarify the Optimal Strategy to Medically Manage Acute Coronary Syndromes
TRITON	Trial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel

Anti-Xa inhibition)-PCI y SEPIA-ACS1 TIMI 42 compararon cinco infusiones crecientes de otamixabán con HNF o HNF más eptifibatida, respectivamente^{42,43}. En ambos estudios de búsqueda de dosis se observó que infusiones de 0,100-0,140 mg/kg/h disminuían la tasa de eventos isquémicos y presentaban un perfil de seguridad similar al de HNF o HNF más eptifibatida.

Entre los agentes inhibidores del factor Xa orales, el rivaroxabán y el apixabán se encuentran en evaluación en ensayos fase III. El estudio fase II APPRAISE (Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events) evaluó la adición de diferentes dosis de apixabán al tratamiento antiagregante convencional durante 6 meses en 1.715 pacientes con SCA⁴⁴. Tanto la dosis de 2,5 mg dos veces al día como la de 10 mg/día se asociaron a una tasa mayor de sangrados, fundamentalmente en los pacientes doblemente antiagregados, con tendencia a menor incidencia de eventos isquémicos. El estudio de fase III APPRAISE-2 intentará aclarar cuál es el perfil riesgo/beneficio de este fármaco. En cuanto al rivaroxabán, el estudio de fase II ATLAS ACS (Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Aspirin With or Without Thienopyridine Therapy in Subjects With Acute Coronary Syndrome)-TIMI 46, publicado recientemente, investigó qué dosis de rivaroxabán puede ser segura y efectiva para combinarla con ácido acetilsalicílico y clopidogrel en pacientes con SCA⁴⁵. Así, se aleatorizó a 3.491 pacientes a diferentes dosis de rivaroxabán o placebo durante 6 meses. A pesar de no estar diseñado para demostrar una mayor eficacia, se objetivó una reducción en la tasa de eventos cardiovasculares

(muerte, infarto de miocardio o ictus) a favor del tratamiento con rivaroxabán, beneficio mayor en el grupo tratado sólo con ácido acetilsalicílico.

Sin embargo, el tratamiento con rivaroxabán se asoció a una mayor incidencia de sangrado dependiente de la dosis. El estudio de fase III ATLAS-2 TIMI 52 se encargará de evaluar en más de 15.000 pacientes con SCA si la adición de rivaroxabán al tratamiento antiagregante se traduce en una menor incidencia de eventos adversos sin aumentar la tasa de sangrado.

HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR. UTILIDAD EN INTERVENCIONISMO CORONARIO

En comparación con la HNF, las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) presentan una serie de ventajas: no requieren monitorizar ni ajustar la dosis y muestran un mejor perfil de seguridad con una menor tasa de sangrados⁴⁶. Por ello no es de extrañar que las HBPM hayan ido sustituyendo a la HNF en el manejo de los pacientes con SCA. Así, la enoxaparina es la única HBPM de la que se ha demostrado una clara superioridad evitando la recurrencia de eventos isquémicos frente a la HNF en el manejo de pacientes con SCASEST, mientras que otras HBPM (dalteparina y nadroparina) sólo se han demostrado de eficacia similar a la de la HNF en estos pacientes⁴⁷.

El uso de las HBPM también se ha evaluado en pacientes con SCACEST. Así, el estudio EXTRACT (Enoxaparin and Thrombolysis Reperfusion for Acute Myocardial Infarction)-TIMI 25⁴⁸ aleatorizó a un total de 20.506 pacientes

con SCACEST tratados con agentes fibrinolíticos a recibir enoxaparina durante toda la hospitalización o HNF utilizada durante al menos las primeras 48 h de tratamiento. En ese estudio, la enoxaparina disminuyó de forma significativa la incidencia de muerte o recurrencia de infarto de miocardio no mortal los primeros 30 días en un 17% (el 9,9% en los pacientes tratados con enoxaparina frente al 12% en los tratados con HNF).

Las HBPM se han usado en el contexto del ICP, pero la mayoría de los datos se han obtenido con enoxaparina. Hasta hace poco tiempo y debido a la ausencia de estudios clínicos, se recomendaba añadir HNF a los pacientes tratados con enoxaparina que iban a ser sometidos a ICP. En el estudio SYNERGY (Superior Yield of the New Strategy of Enoxaparin, Revascularization and Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors) se comparó la administración de enoxaparina (1 mg/kg dos veces al día) con la de HNF como agente antitrombótico en el contexto del ICP en 4.587 pacientes con SCACEST⁴⁹. No hubo diferencias en el objetivo primario del estudio (muerte o infarto en los 30 días posteriores a la aleatorización) ni en la incidencia de eventos isquémicos durante el ICP entre los dos grupos. No obstante, se produjo una marcada tendencia hacia mayor frecuencia de hemorragias con la enoxaparina cuando se la comparó con la HNF, posiblemente aumentadas por las reacciones cruzadas del tratamiento antitrombótico después de la aleatorización⁴⁹.

El estudio STEEPLE (Safety and Efficacy of Enoxaparin in PCI Patients, an International Randomized Evaluation), que incluyó a 3.528 pacientes sometidos a ICP electivo, demostró la seguridad y la eficacia del tratamiento con enoxaparina, con menores tasas de hemorragia que el tratamiento con HNF⁵⁰. Por lo tanto, de la evidencia científica se puede extraer que lo más importante para evitar un mayor número de eventos adversos es mantener el mismo tratamiento anticoagulante que se aplicaba antes de llegar al laboratorio de hemodinámica, ya sea HNF o HBPM. Respecto a esta, las actuales guías de práctica clínica recomiendan el uso de enoxaparina a dosis subcutánea de 1 mg/kg, y no es necesario administrar dosis adicionales si la última dosis se aplicó en las 6-8 h previas al ICP, mientras que si han pasado más de 6-8 h se deberá administrar una dosis intravenosa de enoxaparina de 0,3 mg/kg antes del ICP^{6,11}.

CONCLUSIONES

El tratamiento antiagregante y anticoagulante es un componente fundamental en el manejo de los pacientes con SCA e ICP. En los últimos años se ha producido un avance considerable en el desarrollo

de estos fármacos, y ha disminuido la incidencia de eventos cardiovasculares, aunque se ha producido en algunos casos un aumento de la tasa de hemorragias. De un adecuado equilibrio entre su eficacia y su seguridad dependerá el uso adecuado de estos fármacos. No obstante, los estudios actualmente en desarrollo ayudarán a identificar para cada escenario clínico el agente antitrombótico con mejor perfil riesgo/beneficio.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bonaca MP, Steg PG, Feldman LJ, Canales JF, Ferguson JJ, Wallentin L, et al. Antithrombotics in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:969-84.
2. Direct thrombin inhibitors in acute coronary syndromes: principal results of a meta-analysis based on individual patients' data. *Lancet*. 2002;359:294-302.
3. Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, Feit F, Kleiman NS, Jackman JD, et al. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention. *JAMA*. 2003;289:853-63.
4. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006;355:2203-16.
5. White HD, Ohman EM, Lincoff AM, Bertrand ME, Colombo A, McLaurin BT, et al. Safety and efficacy of bivalirudin with and without glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention 1-year results from the ACUITY trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:807-14.
6. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles F, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2007;28:1598-660.
7. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2007;116:e148-304.
8. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2008;358:2218-30.
9. Mehran R, Lansky AJ, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, et al. Bivalirudin in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction: 1-year results of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374:1149-59.
10. Dangas G, Mehran R, Guagliumi G, Caixeta A, Witzenbichler B, Aoki J, et al. Role of clopidogrel loading dose in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty: results from the HORIZONS-AMI trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1438-46.
11. Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr, King SB 3rd, Anderson JL, Antman EM, et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update). *Circulation*. 2009;120:2271-306.

12. Kastrati A, Neumann FJ, Mehilli J, Byrne RA, Iijima R, Buttner HJ, et al. Bivalirudin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2008;359:688-96.
13. Schulz S, Mehilli J, Ndrepepa G, Neumann FJ, Birkmeier KA, Kufner S, et al. Bivalirudin vs. unfractionated heparin during percutaneous coronary interventions in patients with stable and unstable angina pectoris: 1-year results of the ISAR-REACT 3 trial. *Eur Heart J*. 2010;31:582-7.
14. Faulds D, Sorkin EM. Abciximab (c7E3 Fab). A review of its pharmacology and therapeutic potential in ischaemic heart disease. *Drugs*. 1994;48:583-98.
15. Vergara-Jimenez J, Tricoci P. Safety and efficacy of abciximab as an adjunct to percutaneous coronary intervention. *Vasc Health Risk Manag*. 2010;6:39-45.
16. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. The EPIC Investigation. *N Engl J Med*. 1994;330:956-61.
17. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. The EPICLOG Investigators. *N Engl J Med*. 1997;336:1689-96.
18. Kandzari DE, Berger PB, Kastrati A, Steinhilb SR, Mehilli J, Dotzer F, et al. Influence of treatment duration with a 600-mg dose of clopidogrel before percutaneous coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:2133-36.
19. Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, Dotzer F, Ten Berg J, Bollwein H, et al. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment. *JAMA*. 2006;295:1531-8.
20. Simoons ML. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation. *Lancet*. 2001;357:1915-24.
21. Thiele H, Schindler K, Friedenberger J, Eitel I, Furnau G, Grebe E, et al. Intracoronary compared with intravenous bolus abciximab application in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2008;118:49-57.
22. Stone GW, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tchong JE, Griffin JJ, et al. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2002;346:957-66.
23. Montalescot G, Antoniucci D, Kastrati A, Neumann FJ, Borentain M, Migliorini A, et al. Abciximab in primary coronary stenting of ST-elevation myocardial infarction: a European meta-analysis on individual patients' data with long-term follow-up. *Eur Heart J*. 2007;28:443-9.
24. De Luca G, Ucci G, Casseti E, Marino P. Benefits from small molecule administration as compared with abciximab among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1668-73.
25. Ellis SG, Tendera M, De Belder MA, Van Boven AJ, Widimsky P, Janssens L, et al. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2008;358:2205-17.
26. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2008;29:2909-45.
27. Angiolillo DJ, Ueno M, Goto S. Basic principles of platelet biology and clinical implications. *Circ J*. 2010;74:597-607.
28. Angiolillo DJ, Fernández-Ortiz A, Bernardo E, Alfonso F, Macaya C, Bass TA, et al. Variability in individual responsiveness to clopidogrel: clinical implications, management, and future perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1505-16.
29. Angiolillo DJ, Bernardo E, Sabaté M, Jiménez-Quevedo P, Costa MA, Palazuelos J, et al. Impact of platelet reactivity on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1541-7.
30. Vivas D, Angiolillo DJ. Platelet P2Y₁₂ Receptor Inhibition: An Update on Clinical Drug Development. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2010;10:217-26.
31. Angiolillo DJ, Ferreiro JL. Inhibición del receptor plaquetario P2Y₁₂ de adenosina difosfato plaquetario: efectos beneficiosos y limitaciones de las estrategias terapéuticas actuales y perspectivas futuras. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:60-76.
32. Angiolillo DJ. ADP receptor antagonism: what's in the pipeline? *Am J Cardiovasc Drugs*. 2007;7:423-32.
33. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357:2001-15.
34. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Horvath I, Keltai M, Herrman JP, et al. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial. *Lancet*. 2008;371:1353-63.
35. Antman EM, Wiviott SD, Murphy SA, Voitek J, Hasin Y, Widimsky P, et al. Early and late benefits of prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:2028-33.
36. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FW, et al. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the TRITON-TIMI 38 trial. *Circulation*. 2008;118:1626-36.
37. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38). *Lancet*. 2009;373:723-31.
38. Bauer KA. Fondaparinux: a new synthetic and selective inhibitor of Factor Xa. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2004;17:89-104.
39. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006;354:1464-76.
40. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA*. 2006;295:1519-30.
41. Weitz JI, Bates SM. New anticoagulants. *J Thromb Haemost*. 2005;3:1843-53.
42. Cohen M, Bhatt DL, Alexander JH, Montalescot G, Bode C, Henry T, et al. Randomized, double-blind, dose-ranging study of otamixaban, a novel, parenteral, short-acting direct factor Xa inhibitor, in percutaneous coronary intervention: the SEPIA-PCI trial. *Circulation*. 2007;115:2642-51.
43. Sabatine MS, Antman EM, Widimsky P, Ebrahim IO, Kiss RG, Saaman A, et al. Otamixaban for the treatment of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes (SEPIA-ACS1 TIMI 42): a randomised, double-blind, active-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2009;374:787-95.
44. Alexander JH, Becker RC, Bhatt DL, Cools F, Crea F, Dellborg M, et al. Apixaban, an oral, direct, selective factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the APPRAISE trial. *Circulation*. 2009;119:2877-85.
45. Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S, Burton P, Poulter R, Misselwitz F, et al. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes: a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet*. 2009;374:29-38.
46. Young E, Wells P, Holloway S, Weitz J, Hirsh J. Ex-vivo and in-vitro evidence that low molecular weight heparins exhibit

- less binding to plasma proteins than unfractionated heparin. *Thromb Haemost.* 1994;71:300-4.
47. Antman EM, Cohen M, Radley D, McCabe C, Rush J, Premmureur J, et al. Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. TIMI 11B-ESSENCE meta-analysis. *Circulation.* 1999;100:1602-8.
 48. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, Murphy SA, Ruda M, Sadowski Z, et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2006;354:1477-88.
 49. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, Cohen M, Grines CL, Goodman S, et al. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA.* 2004;292:45-54.
 50. Montalescot G, White HD, Gallo R, Cohen M, Steg PG, Aylward PE, et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin in elective percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med.* 2006;355:1006-17.