

Anticoagulación Oral en Síndromes Coronarios Agudos

Dra. María del Carmen Gallo



**SUPLEMENTO
DE LA REVISTA
DE LA SOCIEDAD
ARGENTINA DE
HEMATOLOGIA**

*Médica Hematóloga. Sanatorio Juncal ,Temperley
e-mail: emegegallo@yahoo.com.ar*

HEMATOLOGIA, Suplemento I: 30-33
Diciembre, 2007

INTRODUCCION

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en los Estados Unidos. Bajo la denominación de “síndromes coronarios agudos” se incluyen: el infarto agudo de miocardio (IAM) con o sin elevación de ST y la angina inestable (AI). Estas situaciones clínicas se caracterizan por un mecanismo fisiopatológico común que es la ruptura u erosión o ambas de la placa arteriosclerótica que determina la trombosis intracoronaria comúnmente denominada aterotrombosis.

El proceso de la aterotrombosis coronaria puede ser dividido en tres fases :

- 1) **Injuria Vascular**, con exposición de la superficie subendotelial trombogénica.
- 2) **Adhesion y Agregacion Plaquetaria.**
- 3) **Formacion del Trombo Rico en Fibrina.**

Por lo tanto, un régimen antitrombótico y antitrombina pueden potencialmente tener efecto beneficioso aditivo cuando se los compara con antiplaquetarios solos. Se ha demostrado que la terapia combinada Aspirina (AAS) más Heparina no fraccionada o Heparina de bajo peso molecular, es útil en la etapa aguda de los eventos coronarios. Luego del episodio inicial las recurrencias no son infrecuentes y dada la persistencia de la actividad procoagulante , la anticoagulación oral podría resultar beneficiosa .

PREVENCION PRIMARIA

La administración de warfarina , RIN 1.3-1.8, en el “Estudio de Prevención de la Trombosis (TPT)”, (en hombres con alto riesgo de contraer enfermedades cardiovasculares)(1), ha demostrado reducir el riesgo de eventos coronarios en forma similar a 75mg de AAS.

Es llamativo que en este estudio la warfarina (RIN medio 1.5) redujo principalmente los eventos fatales mientras que la aspirina redujo los infartos de miocardio (IM) no fatales la combinación AAS + warfarina mostró efecto beneficioso adicional, pero aumentó significativamente los accidentes cerebrovasculares (ACV) fatales y hemorrágicos. En prevención primaria es probable que el beneficio de los anticoagulantes orales esté limitado a los pacientes de sexo masculino, con alto riesgo de enfermedad cardiovascular, con escasos datos en la seguridad para el sexo femenino.

PREVENCION SECUNDARIA

No obstante los avances en la prevención secundaria de los síndromes coronarios agudos, la muerte y el reinfarto ocurren en el 10-15% de los pacientes en las 4 a 6 semanas después del evento inicial, a pesar del uso de AAS. Se ha reportado actividad aumentada de la coagulación hasta 6 meses posteriores al episodio agudo. Por otra parte concentraciones aumentadas del factor VII se asocian con eventos isquémicos iniciales y recurrentes.

El estudio “Organization To Assess Strategies For Ischemic Síndrome 2” (OASIS 2)(2) fue organizado para estudiar el efecto de hirudina versus heparina no fraccionada durante 7 días en pacientes con infarto de miocardio (IM) sin elevación de ST o AI, en pacientes que recibían AAS .En un subestudio pre definido se randomizaron 3712 pacientes, 12-48 hs después de la inclusión a recibir antagonistas de la vitamina K(AVK) (RIN 2-2.5) + AAS o AAS sola por 5 meses .La incidencia de muerte cardiovascular, IM y ACV fue 7.6% en el grupo AVK + AAS y de 8.3% en el grupo con monodroga .Hubo un aumento significativo en

el riesgo de sangrado mayor y menor con AVK. En un segundo plano se analizaron los resultados de acuerdo con la buena o pobre adherencia al tratamiento. En aquellos con buen cumplimiento la reducción de muerte fatal, IM, ACV fue significativa, mientras que no hubo reducción de eventos en los pacientes con mala adherencia al tratamiento.

Estas observaciones estimulan el interés en la utilidad de los anticoagulantes orales en estas situaciones clínicas.

MONOTERAPIA VERSUS CONTROL

Infarto de Miocardio

En los últimos cuarenta años se han realizado un importante número de estudios clínicos, utilizando AVK después de IAM. Desde 1962-1980 se realizaron 15 estudios muchos de ellos mal diseñados con número insuficiente de pacientes, sin embargo los resultados de nueve de estos estudios analizados en forma conjunta, sugirieron que con AVK se redujo la mortalidad en forma significativa.

Desde el comienzo de los 80, estudios randomizados, doble ciego, placebo fueron publicados:

I) The Warfarin Aspirin Reinfarction Study (WARIS). Los pacientes ingresaron en los primeros 30 días del IAM y fueron seguidos durante un período de 37 meses, (RIN 2.5-4.8).

El grupo con anticoagulación redujo todas las causas de mortalidad, de reinfarto y ACV totales. En el grupo tratado ocurrieron ocho complicaciones hemorrágicas mayores y tres hemorragias intracraneales.

II) The Anticoagulation in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis (ASPECT)(3), los pacientes ingresaban dentro de las 6 semanas del alta luego del IAM y eran asignados a AVK (RIN 2.8-4.8) o placebo en forma randomizada. Los resultados mostraron la misma mortalidad en ambos grupos, pero hubo disminución significativa de IAM recurrente y ACV. Los episodios hemorrágicos mayores estuvieron significativamente aumentados en el grupo tratado.

Angina Inestable

Los anticoagulantes orales se han utilizado poco en AI, The Antithrombotic Therapy in Acute Coronary Síndromes (ATACS)(4), los pacientes recibieron en un grupo AAS y en otro AAS + heparina no fraccionada por tres o cuatro días seguido de warfarina (RIN 2-3) por 12 semanas. Al fin de la segunda semana se constató una reducción significativa en la mortalidad, IM, o ACV.

Hubo recurrencia en el grupo combinado del 10.5% y en el grupo AAS del 27.5%, resultado que se mantuvo hasta las 12 semanas.

ANTIVITAMINA K VERSUS ASPIRINA

German-Austrian Study (5): 3 grupos Phenprocoumon, AAS (1.5g/d) o placebo dentro los 30-40 días posteriores al IAM. Después de 2 años de seguimiento no hubo diferencias significativas en la mortalidad global, reinfarto complicaciones tromboembólicas. Entre los tres grupos el grupo AAS mostró mayor número de eventos adversos que obligó a suspender el tratamiento.

The Aspirin and Anticoagulation following thrombolysis for Myocardial Infarction Study (AFTER Study)(6), los pacientes fueron randomizados a AVK (RIN 2-2.5) o AAS (150mg/d) luego de trombolisis con anistreplase. Las muertes cardiovasculares o el reinfarto fueron idénticos en ambos grupos a los 30 días. Los eventos hemorrágicos mayores y el ACV fueron significativamente mayores en el grupo con AVK.

TRATAMIENTOS COMBINADOS VERSUS MONODROGA.

El estudio Coumadin Aspirin Reinfarction Study (CARS) (7), comparó AAS (160mg/d) con Warfarina (dosis fija 3mg/d) + AAS (80mg/d) o Warfarina (1mg/d) + AAS (80mg/d). Los pacientes se incluyeron dentro de las tres semanas del IAM. El estudio se suspendió prematuramente al no observarse diferencias significativas entre los tres grupos de tratamiento. La media de seguimiento fue de 14 meses.

El estudio Combined Warfarin and Aspirin with Aspirin Alone in Survivors of Acute Myocardial Infarction (CHAMPS)(8). Utiliza grupos con AAS sola (160mg/d), con AAS (80mg/d) + Warfarina (RIN 1.5-2.5) los pacientes se enrolaron dentro de los 14 días del IM. El estudio demostró que la warfarina a un RIN medio de 1.8 combinada con 80mg de AAS no agrega ningún beneficio cuando se lo compara con AAS a 160mg.

The Fixes Low-Dose Warfarin Added To Aspirin in The Long-Term After Acute Myocardial Infarction (LoWASA)(9). Los pacientes con IM fueron asignados a warfarina 1.25mg/d + AAS 75mg/d o 75 mg/d de AAS sola. Los eventos primarios (muerte cardiovascular, reinfarto o ACV) fueron del 28.1% en el grupo de tratamiento combinado versus del 28.8% en el grupo AAS. La muerte cardiovascular fue igual en ambos grupos (14.2 vs. 15.7%); pero en el grupo de tratamiento combinado se observó una disminución significativa en la incidencia de ACV.

Los eventos hemorrágicos fueron mayores en el grupo de tratamiento combinado.

El estudio ASPECT-2(10) incluyó el 87% de pacientes con IM y el 13% con AI se asignaron a baja dosis de AAS sola (80mg/d) o baja dosis de AAS (80mg/d) + moderada intensidad de AVK (RIN 2-2.5) o alta in-

tensidad de AVK (RIN3-4) dentro de los 7 días del evento coronario. El estudio terminó tempranamente por bajo reclutamiento de pacientes. Los eventos de muerte, reinfarto y ACV fueron menores en los grupos con AVK y en el de tratamiento combinado en relación a los que recibieron AAS sola, y esta reducción fue significativa.

El estudio WARIS II(11) incluyó pacientes dentro de la semana del IAM, se les asignó warfarina (RIN 3-4), AAS (160mg) o warfarina (RIN 2-2.5) + AAS 75mg/d. En el 60% de los pacientes se observó IAM con elevación del segmento ST y 1/3 de los pacientes fueron tratados con cirugía de revascularización o angioplastia. En los dos grupos la incidencia de muerte, reinfarto y ACV fue significativamente menor en los que recibieron warfarina.

Se observó un 44% de reducción en la incidencia de reinfarto y 48% en la incidencia de ACV tromboembólico. Pero no hubo diferencia significativa en la mortalidad.

Los eventos hemorrágicos fueron significativamente mayores en los grupos con anticoagulación oral con respecto a la AAS.

En el estudio "Antithrombotics in the Prevention of Reocclusion in Coronary Thrombolysis 2 (APRICOT 2)(12), se enrolaron pacientes con IAM se les realizó una angiografía coronaria dentro de las 48hs posteriores a la trombolisis, los pacientes con la arteria relacionada con el infarto recanalizada fueron randomizados a AAS o a la combinación de AAS + AVK (RIN 2.0-3.0).

Se repitió la angiografía a los 3 meses, el evento primario fue la reoclusión (TIMI < 2), que se observó en el 15% de pacientes del grupo combinado vs. el 28% de los que recibieron AAS sola. También fue significativa la disminución de reinfarto o necesidad de revascularización (86 vs. 66%) ,siendo menor en los pacientes con tratamiento combinado. No hubo diferencias significativas en la incidencia de hemorragia.

DISCUSION

A pesar de la demostración por algunos estudios randomizados , el efecto beneficioso de los antagonistas de AVK en la enfermedad coronaria , la elección del paciente y el régimen terapéutico óptimo son aún objeto de intenso debate .

La prevención primaria con AVK debe ser considerada en individuos de sexo masculino, con alto riesgo de enfermedad cardiovascular con factores de riesgo no modificables o de difícil control, apuntando a un nivel de RIN de 1.5. La evidencia en mujeres no se ha establecido.

La prevención secundaria de eventos coronarios, en pacientes con enfermedad coronaria, con AAS se

acepta generalmente porque es fácil de administrar, de bajo costo con predecible margen de seguridad y probada eficacia, sin embargo existen pacientes resistentes que no son fáciles de identificar con los exámenes de habituales de laboratorio, estos pueden requerir terapéutica antitrombótica adicional.

Se ha demostrado que pacientes en tratamiento con AAS luego de un episodio coronario agudo pueden tener aumento en la mortalidad y reinfarto después de 1- 6 meses; estos pacientes se beneficiarían con el tratamiento combinado AAS + AVK.

Los estudios WARIS y ASPECT han demostrado ser que los AVK son efectivos para reducir el IM y el ACV utilizando regímenes de moderada y alta intensidad de anticoagulación .

Por otra parte los estudios CHAMP y Lo WASA concluyen que el régimen de baja dosis de AVK no parece ser superior al de monodroga.

Nuevos estudios el WARIS II y el ASPECT 2 con el uso de AVK a dosis moderada y alta, pusieron en evidencia que la anticoagulación como monodroga fue superior a la AAS sola, en la prevención de eventos cardiovasculares, pero con un aumento significativo del sangrado mayor.

Sin embargo en el OASIS 2 que evaluó regímenes de AAS + warfarina en dosis de moderada intensidad en pacientes con angina inestable, IM sin elevación del ST, comparado contra AAS sola, no demostró diferencia significativa.

Es importante destacar que no hay estudios que comparen AVK con antiplaquetarios como el clopidogrel.

En conclusión, la evidencia actual no justifica el uso rutinario de anticoagulación oral de alta o moderada intensidad, como alternativa o como suplemento de la AAS en los síndromes coronarios agudos, con el objetivo de disminuir los riesgos de eventos tromboembólicos, al costo de aumentar los eventos hemorrágicos.

BIBLIOGRAFÍA.

1. The Medical Research Council's General Practice Research Framework, Thrombosis Prevention Trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk.
2. Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS 2) Investigators. Effects of recombinant hirudin (lepirudin) compared with heparin on death , myocardial infarction, refractory angina, and revascularization procedures in patients with acute myocardial ischaemia without ST elevation a randomized trial. **Lancet** 1999; 353 : 429-438.
3. Anticoagulants in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis (ASPECT) Research Group.Effect of long-term oral anticoagulant treatment on mortality and cardiovascular morbidity after myocardial infarction. **Lancet** 1994;343:499-503.
4. Cohen M, Adams PC, Parry G, et al Combination antithrombotic

- therapy in unstable rest angina and non-Q-wave infarction in nonprior aspirin users. Primary end points analysis from the ATACS trial. Antithrombotic Therapy in Acute Coronary Syndromes Research Group. **Circulation** 1994;89:81-8.
5. Breddin K, Loew D, Lechner K, et al, German-Austrian Study. **Circulation** 1980;62(6pt2):V63-72.
 6. Julian DG, Chambertain DA, Pocock SJ, A comparison of aspirin and anticoagulation following thrombolysis for myocardial infarction (the AFTER study): a multicentre unblinded randomized clinical trial. **BMJ** 1996;313:1429-1431.
 7. Randomised double-blind trial of fixed low-dose warfarin with aspirin after myocardial infarction. Coumadin Aspirin Reinfarction Study (Cars) Investigators. **Lancet** 1997;350:389-396.
 8. Louis D, Fiore MD, Michael D, et al, Department of Veterans Affairs Cooperative Studies Program Clinical Trial Comparing Combined Warfarin and Aspirin With Aspirin Alone in Survivors of Acute Myocardial Infarction (CHAMP Study). **Circulation** 2002;105:557-563.
 9. Herlitz J, Holm J, Peterson M, et al, The LoWASA Study. **European Heart Journal** 2004 (29) 232-239.
 10. Robert F van Es, Jan J C, Jonker, Freek W A et al, Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis-2 (ASPECT-2) Research Group. **Lancet** 2002; 360: 109-13.
 11. Hurlen M, Smith P, Arnesen H, et al, Effect of Warfarin aspirin and the two combined, on mortality and thromboembolic morbidity after myocardial infarction (WARIS II) Scand **Cardiovasc J** 2000 ;34:168-171.
 12. Brouwer MA, van den Bergh PJ, Aengevaeren WR, et al, Aspirin plus coumarin versus aspirin alone in the prevention of reocclusion after fibrinolysis for acute myocardial infarction: results of the Antithrombotics in the Prevention of Reocclusion in Coronary Thrombolysis (APRICOT-2) Trial. **Circulation** 2002;106:659-665.