

¿Está indicado el tratamiento combinado con anticoagulantes orales y antiagregantes en la prevención secundaria del infarto agudo de miocardio?



Joan Fortuny y Antònia Agustí

Fundació Institut Català de Farmacologia. Servei de Farmacologia Clínica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. España.

Pregunta

¿Hay evidencia suficiente para justificar la realización de prevención secundaria del infarto agudo de miocardio (IAM) con antiagregantes y anticoagulantes orales combinados?

Respuesta

La agregación plaquetaria y la activación de la cascada de la coagulación por la rotura o ulceración de una placa de ateroma son los dos procesos principales en la formación de la trombosis coronaria que suelen preceder a un IAM. En los meses posteriores a un IAM, persiste una activación de la coagulación que favorece la reoclusión coronaria y el reinfarto^{1,2}. En consecuencia, los antiagregantes plaquetarios y los anticoagulantes orales han sido ampliamente evaluados para el tratamiento y la prevención de la cardiopatía isquémica.

La eficacia de la antiagregación con ácido acetilsalicílico (AAS) en la prevención secundaria del IAM quedó claramente establecida con la publicación de los resultados de dos metaanálisis^{3,4}. Los anticoagulantes orales solos administrados en pautas de moderada (ratio normalizada internacional [INR] = 2-3)⁵ y de alta intensidad (INR, 2,8-4,8)^{6,7} también se han mostrado eficaces en la prevención secundaria del IAM. Sin embargo, en los estudios en que los anticoagulantes orales solos se compararon con AAS solo en la prevención secundaria del infarto, no se hallaron diferencias significativas ni en la mortalidad ni el reinfarto, y la incomodidad que suponen los controles hematológicos necesarios y la mayor incidencia de hemorragias han limitado su uso^{5,8-10}.

En los últimos años, en diversos estudios se han evaluado los posibles beneficio y seguridad de combinar el tratamiento antiagregante y anticoagulante en pautas de diversa intensidad en la prevención secundaria del IAM.

En el estudio CARS¹¹ no se observó ningún beneficio adicional de la combinación de warfarina en dos pautas fijas a dosis bajas y AAS en comparación con AAS solo sobre una variable clínica combinada en pacientes con antecedente reciente de IAM (tabla 1). En cambio, con la combinación (especialmente en el grupo con la dosis superior de warfarina) la incidencia de hemorragias mayores fue superior.

Los resultados de este primer ensayo clínico reorientaron la posterior investigación hacia la combinación de AAS con

pautas de anticoagulación monitorizadas y de mayor intensidad. En un estudio angiográfico con un número más reducido de pacientes (n = 308) con IAM reciente¹⁵, el tratamiento durante tres meses con la combinación de una pauta moderada de anticoagulación (INR = 2,6) y AAS a dosis bajas (80 mg al día) redujo la proporción de reoclusiones de las lesiones diana en comparación con AAS solo (el 15% frente al 28%).

El efecto de la combinación de una pauta moderada de anticoagulación y AAS frente a AAS solo sobre variables más clínicas se ha investigado en tres ensayos clínicos que han incluido a pacientes que en su mayoría tenían antecedentes recientes de IAM¹²⁻¹⁴. En el estudio CHAMP¹², la mortalidad total de los pacientes tratados con la combinación de warfarina (dosis necesaria para alcanzar un INR de 1,5 a 2,5) y AAS y la de los tratados con AAS solo fueron similares (tabla 1). Tampoco se observaron diferencias entre los dos grupos de tratamiento en otras variables secundarias del estudio, como la frecuencia de reinfarto de miocardio o de ictus. Sin embargo, en este estudio la INR media alcanzada fue tan sólo de 1,8. En cambio, el riesgo de hemorragias mayores fue superior en los tratados con la combinación de warfarina y AAS (tabla 1).

Se han publicado otros dos estudios de diseño similar (ASPECT-2 y WARIS-2)^{13,14}, aunque el primero tuvo que interrumpirse antes de lo previsto por bajo reclutamiento de pacientes. En ambos se han comparado tres grupos de tratamiento; uno con AAS solo a dosis bajas, otro con una pauta de anticoagulación de alta intensidad (INR media alcanzada de 3,2 y 2,8, respectivamente) y otro con la combinación de AAS a dosis más bajas y una pauta de anticoagulación de moderada intensidad (INR media alcanzada de 2,4 y 2,2, respectivamente) (tabla 1). Los resultados de los dos estudios también han sido similares, puesto que en ambos la incidencia de la variable combinada de mortalidad total, IAM e ictus ha sido menor en los grupos tratados con anticoagulantes orales (en combinación con AAS y solos) que en el tratado con AAS solo (tabla 1). Además, en el estudio WARIS-2, con un poder estadístico suficiente, no se hallaron diferencias significativas entre los dos grupos tratados con anticoagulantes orales. Por otro lado, en este estudio la frecuencia de hemorragias mayores fue superior en los dos grupos tratados con anticoagulantes orales en comparación con el tratado con AAS solo; en el estudio ASPECT-2 en los dos grupos con anticoagulantes orales aumentó el riesgo de hemorragias menores, pero no el de hemorragias mayores (tabla 1).

Por lo tanto, los resultados de estos últimos ensayos clínicos indican que, en los pacientes con antecedente reciente de

Correspondencia: Dra. A. Agustí.

Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Pg. Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. España.

Recibido el 6-2-2003; aceptado para su publicación el 3-6-2003.

TABLA 1

Principales estudios con variables clínicas publicados sobre el uso combinado de anticoagulantes orales y ácido acetilsalicílico frente a ácido acetil salicílico solo en la prevención secundaria del infarto agudo de miocardio

Estudio	N.º de pacientes y duración media	Tratamiento	INR planeada/ alcanzada	Variable principal	Resultados	
					Eficacia	Toxicidad
CARS (1997) ¹¹	8.803 14 meses	160 mg de AAS o 1 mg de ACO + 80 mg de AAS o 3 mg de ACO + 80 mg de AAS al día	-/1,02 Dosis fija/1,04 Dosis fija/1,19	Combinación de IAM, ictus y muerte cardiovascular	Sin diferencia en la variable principal (8,6 frente al 8,8 al 8,4%)	Aumento del riesgo de hemorragias mayores con 3 mg de ACO + 80 mg de AAS al 160 mg de AAS (1,4 frente al 0,74%; p = 0,014)
CHAMP (2002) ¹²	5.059 2,7 años	162 mg de AAS al día o ACO + 81 mg de AAS al día	1,5-2,5/1,8	Mortalidad total	Sin diferencia en la variable principal (17,3 frente al 17,6%)	Aumento de riesgo de hemorragias mayores con la combinación (0,72 frente al 1,28%; p < 0,001)
ASPECT-2 (2002) ¹³	999 12 meses	80 mg de AAS al día o ACO o ACO + 80 mg de AAS al día	3,0-4,0/3,2 2,0-2,5/2,4	Combinación de mortalidad total, IAM e ictus	Diferencias favorables para los grupos tratados con ACO (9 frente al 5 al 5%) Sin diferencia en la variable principal entre ACO solo y ACO + 80 mg de AAS	Sin diferencias en la incidencia de hemorragias mayores (1 frente al 1 al 2%) Aumento de riesgo de hemorragias menores con la combinación (5 frente al 8 al 15%)
WARIS-2 (2002) ¹⁴	3.630 4 años	160 mg de AAS al día o ACO o ACO + 75 mg de AAS al día	2,8-4,2/2,8 2,0-2,5/2,2	Combinación de mortalidad total, IAM e ictus	Diferencias favorables para los grupos con ACO (20 frente al 16,7 al 15%) Sin diferencias en la variable principal entre ACO solo y ACO + 75 mg de AAS	Aumento de riesgo de las hemorragias mayores en los grupos con ACO (0,17 frente al 0,68 frente al 0,57%) y aumento de riesgo de hemorragias menores en los grupos de ACO (0,84 frente al 2,14 frente al 2,70%)

ACO: anticoagulantes orales; AAS: ácido acetil salicílico; IAM: infarto agudo de miocardio; CARS: Coumarin Aspirin Reinfarction Study; CHAMP: Combination Hemotherapy and Mortality Prevention; ASPECT-2: Antithrombotics in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis-2; WARIS-2: Warfarin, Aspirin, Reinfarction Study.

IAM, el tratamiento combinado con una dosis baja de AAS y una pauta moderada de anticoagulación (INR de 2,2 a 2,4) o sólo con una pauta intensa de anticoagulación previene más los acontecimientos cardiovasculares graves que el tratamiento con AAS en monoterapia, aunque aumenta ligeramente el riesgo de hemorragias. Sin embargo, hay que tener en cuenta que en estos estudios los pacientes han sido seleccionados y se ha mantenido un seguimiento estricto del tratamiento. Además, se han realizado en países nórdicos con una buena tradición en el control de la anticoagulación¹⁶. Por otro lado, en los estudios no se ha identificado a los pacientes que más se pueden beneficiar del tratamiento combinado; en este sentido, los resultados del gran ensayo clínico sueco LOWASA, actualmente en curso, pueden aportar más información¹⁶. Por último, puede ser interesante investigar si otras opciones más simples de tratamiento, como la combinación de clopidogrel y AAS, son también eficaces en la prevención secundaria del IAM y compararlas con la combinación de anticoagulantes orales y AAS.

Conclusión

Los resultados de ensayos clínicos recientes indican que la combinación de AAS y una pauta fija a dosis bajas de anticoagulantes orales no es más eficaz que la monoterapia con AAS en la prevención secundaria del IAM. En cambio, la combinación con AAS a dosis bajas y una pauta de anticoagulación moderada (INR de 2,2 a 2,4) o una pauta de anticoagulación de alta intensidad sola sí han mostrado una eficacia superior a la monoterapia con AAS, aunque aumentan ligeramente el riesgo de hemorragias. Sin embargo, la rela-

ción beneficio/riesgo puede ser distinta en la práctica clínica habitual, donde los pacientes no suelen estar tan seleccionados ni el control de la anticoagulación es tan estricto. El uso combinado de una pauta de anticoagulación moderada y AAS a dosis bajas se puede considerar una alternativa razonable a la monoterapia con AAS para casos con un riesgo elevado y siempre que se pueda garantizar un control óptimo de la anticoagulación. Los resultados de algún estudio actualmente en curso pueden aportar más información para identificar a los subgrupos de pacientes que más se pueden beneficiar del tratamiento combinado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Merlini PA, Bauer KA, Oltrona L, Ardissino D, Cattaneo M, Belli C, et al. Persistent activation of coagulation mechanism in unstable angina and myocardial infarction. *Circulation* 1994;90:61-8.
- Grupo de Investigación del estudio PREMISE. Prevención secundaria del infarto de miocardio y calidad de vida relacionada con la salud. *Med Clin (Barc)* 2002;119:9-12.
- Antiplatelet Trialists' Collaboration. Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet treatment. *BMJ* 1988;296:320-31.
- Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy, I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;308:81-106.
- Anand SS, Yusuf S. Oral anticoagulant therapy in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *JAMA* 1999;282:2058-67.
- Smith P, Arnesen H, Holme I. The effect of warfarin on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990;323:147-52.
- The 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.

8. Breddin K, Loew D, Lechner K, Uberla K, Walter E. Secondary prevention of myocardial infarction: a comparison of acetylsalicylic acid, placebo and phenprocoumon. *Haemostasis* 1980;9:325-44.
9. The EPSIM Research Group. A controlled comparison of aspirin and oral anticoagulants in prevention of death after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1982;307:701-8.
10. Julian DG, Chamberlain DA, Pocock SJ. A comparison of aspirin and anticoagulation following thrombolysis for myocardial infarction (the AFTER study): a multicentre unblinded randomised clinical trial. *BMJ* 1996;31:1429-31.
11. Coumadin Aspirin Reinfarction Study (CARS) Investigators. Randomised double-blind trial of fixed low-dose warfarin with aspirin after myocardial infarction. *Lancet* 1997;350:389-96.
12. Fiore LD, Ezekowitz MD, Brophy MT, Lu D, Sacco J, Peduzzi P, for the Combination Hemotherapy and Mortality Prevention (CHAMP) Study Group. Department of veterans affairs cooperative studies program clinical trial comparing combined warfarin and aspirin with aspirin alone in survivors of acute myocardial infarction. Primary results of the CHAMP study. *Circulation* 2002;105:557-63.
13. Van Es RF, Jonker JJC, Verheugt FWA, Deckers JW, Grobbee DE, for the Antithrombotics in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis-2 (ASPECT-2) Research Group. Aspirin and coumarin after acute coronary syndromes (the ASPECT-2): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:109-13.
14. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, Arnesen H. Warfarin, aspirin or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;347:969-74.
15. Brouwer MA, Van den Bergh PJPC, Aengevaeren WRM, Veen G, Luijten HE, Hertzberger DP, 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;106:659-65.
16. Brouwer MA, Verheugt FWA. Oral anticoagulation for acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;105:1270-4.