

Editorial

Tratamiento antitrombótico combinado triple: arriesgado pero a veces necesario



Triple Antithrombotic Therapy: Risky but Sometimes Necessary

Rikke Sørensen* y Gunnar Gislason

Department of Cardiology, Copenhagen University Hospital Bispebjerg, Copenhagen, Dinamarca

Historia del artículo:

On-line el 28 de noviembre de 2013

La terapia antitrombótica es el tratamiento fundamental para prevenir las complicaciones tromboticas y la muerte en varios trastornos cardiovasculares, como la cardiopatía isquémica, la fibrilación auricular (FA) y el ictus. La doble inhibición de la agregación plaquetaria combinando ácido acetilsalicílico (AAS) y un inhibidor de P2Y₁₂ ha resultado de la máxima eficacia en pacientes con un infarto de miocardio (IM) reciente o tras una intervención coronaria percutánea (ICP)¹⁻³, mientras que la anticoagulación oral con un antagonista de la vitamina K (AVK) o con los nuevos anticoagulantes orales (NACO: rivaroxabán, apixabán o dabigatrán) es de la máxima eficacia en la FA⁴⁻⁷. La anticoagulación oral a largo plazo con AVK se recomienda también para pacientes con válvulas cardiacas mecánicas.

La seguridad y la eficacia de diferentes pautas de tratamiento antitrombótico se han evaluado en ensayos aleatorizados en los que se ha explorado tratamientos en pacientes con clara indicación para el tratamiento antitrombótico, como el síndrome coronario agudo (SCA) o la FA^{1-3,5-7}. Sin embargo, la necesidad de una protección antitrombótica puede cambiar con el tiempo debido a cambios temporales en el riesgo basal del paciente, por ejemplo, después de una ICP, la colocación de una válvula cardiaca artificial, la aparición de tromboembolia venosa o un ictus. Aproximadamente un 6-8% de los pacientes con SCA tienen una indicación para la anticoagulación oral, mientras que en un 20-30% de los pacientes con FA concurre una cardiopatía isquémica. Por consiguiente, con frecuencia se solicita la combinación de un tratamiento doble antiagregante plaquetario y de anticoagulación oral^{8,9}. El tratamiento combinado triple, definido como el empleo de AAS, un inhibidor de P2Y₁₂ y anticoagulación oral, puede estar indicado para algunos pacientes, pero suele utilizarse durante corto tiempo; la situación clínica más característica es la de un paciente con una indicación clara para la anticoagulación oral que sufre un infarto agudo de miocardio o se trata mediante ICP. El empleo combinado de anticoagulación oral y tratamiento antiagregante plaquetario aumenta el riesgo de hemorragia tanto si se plantea un tratamiento triple con AVK, AAS y clopidogrel como si se opta por una terapia triple con un NACO¹⁰⁻¹⁴. El conocimiento y la experiencia con los NACO en la terapia triple son muy escasos y, puesto que la concomitancia de una cardiopatía isquémica es frecuente en los pacientes con FA, el riesgo hemorrágico asociado a

la terapia triple con NACO es una cuestión clínica importante. La aparición de una hemorragia se sigue de un aumento del riesgo de trombosis y muerte, por lo que el tratamiento antitrombótico combinado triple debe limitarse al periodo más corto posible y debe precederse siempre de una evaluación individualizada del riesgo de hemorragia¹⁵.

INDICACIONES PARA EL TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE PLAQUETARIO COMBINADO DOBLE

En los pacientes con IM e ICP, el tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble con AAS y clopidogrel se ha recomendado desde 2001 para prevenir complicaciones como la trombosis del *stent*, el IM recurrente y el ictus¹. Posteriormente se han desarrollado otros dos inhibidores de P2Y₁₂, prasugrel y ticagrelor, que se han introducido en la práctica clínica^{2,3}. El prasugrel y el ticagrelor han resultado más eficaces que el clopidogrel en el SCA, con menos variación de la inhibición plaquetaria, y se recomiendan actualmente como los inhibidores de P2Y₁₂ preferidos tras un IM^{2,3,9}.

ANTICOAGULACIÓN

Se recomienda la anticoagulación para pacientes con FA y riesgo elevado de ictus; dicho riesgo se evalúa con facilidad empleando un esquema de estratificación del riesgo como la puntuación CHA₂DS₂VASc, que incluye diversas características basales (insuficiencia cardiaca congestiva o disfunción ventricular izquierda, hipertensión, edad ≥ 75 años [puntuación doble], diabetes mellitus, ictus [puntuación doble], enfermedad vascular, edad 65-74 años, sexo [femenino]). Se recomienda la anticoagulación para la mayoría de los pacientes con CHA₂DS₂VASc ≥ 1 (excepto los pacientes a los que se asigna 1 punto por sexo femenino), pero puede estar indicada también para otros trastornos como la tromboembolia venosa o en pacientes con válvulas cardiacas protésicas^{4,15}. Anteriormente, el empleo de AVK era la anticoagulación oral preferida pero, tras la introducción de los NACO, estos han pasado a estar recomendados actualmente como tratamiento de primera línea para la mayoría de los pacientes con FA, debido a su perfil de efectos secundarios más favorable, con menos riesgo de hemorragias intracerebrales¹⁵. En los pacientes con tromboembolia venosa, puede usarse rivaroxabán o un AVK,

* Autor para correspondencia: Department of Cardiology, Copenhagen University Hospital Bispebjerg, Bispebjerg Bakke 23, 2400 København NV, Dinamarca.
Correo electrónico: rs@heart.dk (R. Sørensen).

mientras que el empleo de AVK hoy es la única opción válida para los pacientes con válvulas cardíacas protésicas.

TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO COMBINADO TRIPLE

La eficacia y la seguridad de la terapia triple se han descrito principalmente en estudios observacionales o ensayos aleatorizados más pequeños, y la mayoría de los estudios han descrito combinaciones de AAS, clopidogrel y AVK^{10,11,16,17}. Tan solo en unos pocos estudios se han examinado combinaciones de AAS, clopidogrel y NACO^{12,14,18}, y un estudio ha evaluado la combinación de AAS, prasugrel y AVK¹⁹. Sin embargo, estos estudios son difíciles de comparar debido a las diferencias en las poblaciones estudiadas (pacientes estables e inestables, diferencias en la edad y la gravedad de la comorbilidad) y el uso de definiciones diferentes de la hemorragia y de los resultados clínicos.

Terapia triple: ácido acetilsalicílico, clopidogrel y antagonista de la vitamina K

La incidencia bruta de hemorragias mayores en los estudios de la terapia triple (AAS, clopidogrel y AVK) oscila entre el 5 y el 15%, y en la mayoría de los casos se sitúa en un valor superior al 10% por año^{10,11,16,17}. Ha resultado difícil establecer la concordancia entre el riesgo hemorrágico asociado al tratamiento combinado doble con un AVK y el uso de AAS o clopidogrel^{10,16,17,20}. En dos estudios observacionales a gran escala y de ámbito nacional, se ha observado un riesgo de hemorragia asociado al tratamiento con AVK y clopidogrel casi igual de alto que con la terapia triple, pero un ensayo aleatorizado recientemente publicado de 573 pacientes tratados con ICP (el ensayo *What is the Optimal antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with oral anticoagulation and coronary Stenting* [WOEST]), e indicación de anticoagulación oral observó una reducción del riesgo de hemorragia en los pacientes tratados con AVK en combinación con clopidogrel respecto a los tratados con la terapia triple (el 6,5 frente al 12,7%; $p = 0,01$)^{10,21}. Que nosotros sepamos, el estudio WOEST es el primer ensayo aleatorizado en el que se evalúa la seguridad de la terapia triple frente al tratamiento combinado doble con AVK y clopidogrel. En el estudio, la incidencia de hemorragia fue relativamente alta (terapia triple, 15,8%; AVK y clopidogrel, 6,5%), pero no mostró una diferencia notable respecto a la de los pacientes de la práctica clínica real de estudios observacionales amplios^{10,11,21}. Es de destacar que el ensayo observó en el grupo tratado con AVK y clopidogrel una mortalidad por cualquier causa inferior a la de la terapia triple, lo cual podría explicarse por un menor número de hemorragias y el consiguiente menor riesgo de trombosis y muerte¹¹. No hay estudios aleatorizados de la terapia triple que hayan dispuesto de la potencia estadística necesaria para evaluar la mortalidad y la frecuencia de trombosis de *stent*. En dos estudios observacionales, se observó un riesgo de episodios trombóticos con la terapia triple comparable con lo observado usando un AVK combinado con un fármaco antiagregante plaquetario (AAS o clopidogrel), aunque no se evaluó la trombosis del *stent*^{16,21}. El ensayo WOEST no tuvo la potencia estadística necesaria para detectar diferencias en las tasas de mortalidad o de trombosis (su principal interés fue la muerte, la trombosis del *stent* y el IM recurrente), pero el número de episodios observado fue tranquilizador, con una reducción de la mortalidad por cualquier causa que fue del 2,5% en el grupo de tratamiento combinado doble, en comparación con el 6,3% del grupo de tratamiento combinado triple ($p = 0,03$), y sin aumento de los casos de IM recurrente, ictus o trombosis del *stent* en el grupo de tratamiento doble¹¹.

Terapia triple: ácido acetilsalicílico, prasugrel y un antagonista de la vitamina K

Un estudio ha descrito el empleo de prasugrel en la terapia triple, y no hay ninguno que haya descrito el uso de ticagrelor en un tratamiento combinado triple^{9,19}. La utilización de prasugrel en la terapia triple con AAS y AVK se comparó con el tratamiento combinado triple formado por AAS, clopidogrel y AVK ($n = 377$; 21 pacientes recibieron prasugrel). Se administró prasugrel en una de las siguientes situaciones: *a*) alta reactividad plaquetaria (evaluada mediante pruebas de función); *b*) riesgo alto de trombosis del *stent* (comorbilidades, complejidad de la lesión, trombosis del *stent* durante el tratamiento con clopidogrel); *c*) SCA en pacientes a los que no se había cambiado el tratamiento a clopidogrel, y *d*) alergia al clopidogrel. Se produjeron hemorragias en el 28,6% de los pacientes tratados con prasugrel-terapia triple y en el 6,7% de los tratados con clopidogrel-terapia triple, y se confirmó un aumento del riesgo en el análisis ajustado (*hazard ratio* [HR] = 3,2; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 1,1-9,1; $p = 0,03$). No hubo diferencias en los episodios trombóticos.

Terapia triple: ácido acetilsalicílico, clopidogrel y nuevos anticoagulantes orales

La terapia triple con rivaroxabán, apixabán o dabigatrán etexilato combinados con AAS y clopidogrel se ha evaluado en pacientes con SCA para explorar si una anticoagulación prolongada puede reducir el riesgo residual de trombosis en pacientes con IM^{13,14,22}. El apixabán se añadió al AAS y el clopidogrel en dosis terapéuticas (5 mg dos veces al día), mientras que el rivaroxabán se utilizó en dosis inferiores a las recomendadas para la anticoagulación oral (2,5 o 5,0 mg/día). El dabigatrán se evaluó en un ensayo de fase II a diferentes dosis (50, 75, 110 y 150 mg dos veces al día)^{13,14,22}.

Rivaroxabán en la terapia triple

El ensayo realizado para evaluar la terapia triple con rivaroxabán, AAS y clopidogrel en comparación con AAS y clopidogrel utilizó rivaroxabán en dosis inferiores a las terapéuticas (anticoagulantes), puesto que un ensayo de fase II de determinación de dosis había observado un aumento de las hemorragias dependiente de las dosis con el uso de dosis más altas (tasas de hemorragia del 15,3% con 20 mg, el 12,7% con 15 mg, el 10,9% con 10 mg, el 6,1% con 5 mg y el 3,3% con placebo)¹⁸. El resultado del estudio fue el siguiente: reducción del objetivo combinado formado por muerte cardiovascular, IM e ictus en los grupos tratados con rivaroxabán, pero aumento de las hemorragias mayores según criterios TIMI (*Thrombolysis In Myocardial Infarction*) (el 2,1% con rivaroxabán frente al 0,6% con placebo; $p < 0,001$). Las tasas de hemorragia intracerebral con rivaroxabán fueron del 0,6 frente al 0,2% con placebo. Además, rivaroxabán 2,5 mg redujo la mortalidad por todas las causas¹³.

Apixabán en la terapia triple

El ensayo que evaluó la terapia triple de apixabán, AAS y clopidogrel en comparación con AAS y clopidogrel utilizó dosis anticoagulantes de apixabán plenas (5 mg dos veces al día). El objetivo primario de eficacia fue la combinación de muerte cardiovascular, IM e ictus y el objetivo de seguridad, la hemorragia mayor (definición de hemorragia mayor TIMI). Tras haber incluido en la asignación aleatoria a aproximadamente 7.000 pacientes, el estudio se interrumpió prematuramente debido a un exceso de

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3013651>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3013651>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)