

Vigencia de los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa en el tratamiento de los síndromes coronarios agudos

¿Bivalirudina o heparina asociada a inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa en el síndrome coronario agudo sin elevación del ST?

Joaquín J. Alonso*, Alejandro Curcio, Catherine Graupner, Rosa María Jiménez y Pedro Talavera

Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid, España

Palabras clave:

Síndrome coronario agudo
Angina inestable
Infarto de miocardio
Heparina
Bivalirudina
Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa

Keywords:

Acute coronary syndrome
Unstable angina
Myocardial infarction
Heparin
Bivalirudin
Glycoprotein-IIb/IIIa inhibitors

RESUMEN

La bivalirudina, análogo sintético de la hirudina que se une reversiblemente a la trombina, pertenece al grupo de anticoagulantes que son inhibidores directos de la trombina con un efecto muy predecible. El objetivo de esta revisión es responder a la pregunta: ¿cuáles son la eficacia y la seguridad del tratamiento con bivalirudina en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST, en comparación con la combinación de heparina (no fraccionada o de bajo peso molecular) e inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa? Ambas estrategias han sido comparadas en dos estudios (ACUITY y REPLACE-2), de diseño e interpretación difícil, y que han mostrado una eficacia en términos de prevención de eventos cardíacos similar y disminución de las complicaciones hemorrágicas en los grupos asignados a recibir tratamiento con bivalirudina. Se realiza un análisis crítico de las evidencias y de las limitaciones existentes, que pueden servir de base para implantar una u otra estrategia en los protocolos de manejo del síndrome coronario agudo sin elevación del ST.

Bivalirudin or Heparin Plus Glycoprotein-IIb/IIIa Inhibitors for Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome?

ABSTRACT

Bivalirudin is a synthetic analog of hirudin that binds reversibly to thrombin. It belongs to a group of anticoagulants that act as direct thrombin inhibitors and whose effect is highly predictable. The aim of this review was to answer the question: How does the efficacy and safety of bivalirudin in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome compare with that of the combination of (unfractionated or low-molecular-weight) heparin and a glycoprotein-IIb/IIIa inhibitor? The two treatment strategies have been compared in two studies (i.e. ACUITY and REPLACE-2), both of which had a complex design and were difficult to interpret. These studies demonstrated that the two treatment strategies had similar efficacy in terms of preventing cardiac events and that fewer hemorrhagic complications occurred in the groups assigned to bivalirudin. We carried out a thorough analysis of the data available and their limitations, the results of which can serve as a basis for implementing one or other strategy in treatment protocols for non-ST-elevation acute coronary syndrome.

INTRODUCCIÓN

El beneficio del tratamiento combinado antitrombótico y antiplaquetario en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST) está claramente demostrado, forma parte de cualquier protocolo de manejo del SCASEST de cualquier hospital y existen recomendaciones sobre su utilización y la selección de las diferentes estrategias en las guías de práctica clínica de las principales sociedades científicas cardiológicas¹⁻³. La bivalirudina es un anticoagulante que, a diferencia de la heparina, actúa inhibiendo de forma directa la

trombina. Los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa (IGP) son potentes antiagregantes plaquetarios. Ambos han demostrado ser útiles en el tratamiento del SCASEST; sin embargo, es difícil reconocer cuál es la mejor estrategia antitrombótica en cada paciente y el estudio y su evaluación siguen siendo un área muy activa de investigación, tanto en lo referente a nuevos fármacos como a los estudios destinados a conocer la diferente eficacia de las combinaciones. En este contexto, esta revisión pretende aportar información para poder responder a esta pregunta: ¿cuáles son la eficacia y seguridad del tratamiento

*Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Camino del Molino 2, 28943 Fuenlabrada, Madrid, España.
Correo electrónico: jalonso.hflr@salud.madrid.org (J.J. Alonso).

Abreviaturas

HBPM: heparina de bajo peso molecular.
 HNF: heparina no fraccionada.
 ICP: intervención coronaria percutánea.
 IGP: inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa.
 SCA: síndrome coronario agudo.
 SCASEST: SCA sin elevación del segmento ST.

con bivalirudina en pacientes con SCASEST tratados con aspirina y clopidogrel y/o fármacos IGP en comparación con la combinación de heparina no fraccionada (HNF) o heparina de bajo peso molecular (HBPM) con aspirina y clopidogrel y/o fármacos IGP? O, lo que es lo mismo, preguntarse qué estrategia es mejor y en qué casos: a) bivalirudina; b) bivalirudina e IGP, o c) heparina más antagonistas de los receptores GP IIb/IIIa.

INHIBIDORES DE LA GLUCOPROTEÍNA IIb/IIIa

En los artículos previos de esta monografía se ha descrito el mecanismo de acción y la farmacología de los IGP y los resultados de añadirlos a la estrategia antitrombótica y antiplaquetaria. Conociendo su mecanismo, se comprende con facilidad que son los antiplaquetarios más potentes disponibles para el manejo del SCASEST, con una eficacia claramente demostrada, de forma que todas las guías reconocen y establecen indicaciones de su uso¹⁻³. Si es necesario resumirlas en una recomendación, parece claro que es útil en los pacientes con moderado-alto riesgo (especialmente, diabéticos o con cambios en el electrocardiograma o con elevación de los marcadores de daño miocárdico) y, sobre todo, en aquellos en que se ha considerado una estrategia invasiva o los que se transforman en enfermos con alto riesgo (recidiva de la angina a pesar del tratamiento). Las guías de la Sociedad Europea de Cardiología² insisten en recomendar que, en la selección de la combinación de fármacos antiplaquetarios con anticoagulantes, debe considerarse siempre el riesgo de episodios isquémicos y hemorrágicos.

INHIBIDORES DIRECTOS DE LA TROMBINA

La trombina se ha considerado como el enlace fundamental del sistema de la coagulación y los farmacólogos han estado buscando su inhibición directa desde hace años. Fruto de esta investigación es la actual disponibilidad de inhibidores directos de la trombina activos tanto vía oral como vía intravenosa. Estos fármacos son altamente selectivos por la trombina e interfieren su acción y sus efectos en la cascada de coagulación (conversión del fibrinógeno a fibrina, activación plaquetaria y de los factores de coagulación V, VIII y XI). Inactivan tanto la trombina unida a la fibrina como la que se halla en fase fluida, por lo que previenen del crecimiento del trombo⁴.

Los dos inhibidores directos de la trombina activos vía oral más representativos son el dabigatrán etexilato y el ximelagatrán. El ximelagatrán, a pesar de su eficacia demostrada, no se desarrolló porque su utilización se asociaba a complicaciones hepáticas, algunas de las cuales, aunque infrecuentes, eran graves⁵. El dabigatrán está ya disponible para su utilización clínica en algunas indicaciones. Es un anticoagulante que actúa como inhibidor directo y reversible de la trombina y tiene farmacocinética y efecto anticoagulante predecibles, lo que permite una administración oral a dosis fija sin requerir monitorización de la coagulación⁶. En la prevención de embolias en los pacientes con fibrilación auricular no valvular, ha mostrado ser igual o más eficaz que la warfarina en la disminución de episodios

isquémicos o de las complicaciones hemorrágicas en función de la dosis⁷.

Los inhibidores directos de la trombina que se administran por vía parenteral tienen un perfil farmacocinético muy apropiado para su uso en la fase aguda del SCASEST, donde se precisa una intervención farmacológica rápida e intensa. La hirudina es el prototipo. Es una sustancia natural que se halla en el veneno de ciertas serpientes y que tiene un poderoso efecto anticoagulante. Se estudió ampliamente a finales de los años noventa en el contexto del síndrome coronario agudo (SCA), con resultados contradictorios. Esto, junto a su origen natural que impedía disponer de grandes cantidades, hizo que se desarrollaran análogos sintéticos. Actualmente, tiene unas indicaciones limitadas y se utiliza, junto al argatrobán, en el tratamiento de la trombocitopenia inducida por heparina. La bivalirudina, objeto de este artículo, es el único análogo sintético de la hirudina utilizado actualmente en el SCA y se ha constituido en una alternativa a la heparina en los pacientes que van a ser sometidos a una ICP o a la estrategia de heparina en combinación con IGP en el SCASEST.

Bivalirudina: aspectos farmacológicos

La bivalirudina, análogo sintético de la hirudina, pertenece al grupo de anticoagulantes que son inhibidores directos de la trombina (factor IIa). Se une reversiblemente a la trombina, la inhibe de forma específica y, a diferencia de la heparina, actúa sobre la trombina soluble (libre) y la unida al coágulo. La trombina escinde el fibrinógeno en monómeros de fibrina y activa factores que permiten a la fibrina establecer enlaces covalentes que estabilizan el trombo. Además, la trombina activa los factores V y VIII, promoviendo la generación de más trombina y activando las plaquetas. La bivalirudina no activa las plaquetas, no se une a otras proteínas del plasma distintas de la trombina ni a los hematíes, con lo que su efecto es muy predecible y no produce trombocitopenia⁸⁻¹². La bivalirudina tiene una farmacocinética lineal y una vida media corta (25 min) y produce una anticoagulación rápida y medible mediante el tiempo de coagulación activada (ACT)¹³. La administración es intravenosa, con un bolo inicial seguido de perfusión. Está contraindicada en insuficiencia renal grave o en diálisis. Su efecto cesa a los 35-40 min.

Bivalirudina en el SCASEST: recomendaciones institucionales para su uso (EMA y guías clínicas)

En el entorno europeo, la bivalirudina está aprobada por la EMA¹³: a) como anticoagulante en pacientes adultos que se someten a una intervención coronaria percutánea (ICP) (incluida ICP primaria en infarto de miocardio con elevación del segmento ST), y b) para el tratamiento de pacientes adultos con angina inestable/infarto de miocardio sin elevación del segmento ST que van a ser sometidos a una intervención de forma urgente o temprana (debe administrarse junto con aspirina y clopidogrel).

Las guías de la Sociedad Europea de Cardiología² y las guías estadounidenses de 2007¹ también realizaron recomendaciones sobre la utilización de IGP y bivalirudina. Las indicaciones de ambos se restringen a pacientes con moderado o alto riesgo en los que se indica una estrategia invasiva urgente o precoz (cateterismo en menos de 72 h) y recomiendan que la administración de IGP antes del cateterismo o durante él depende del retraso con que se hace el cateterismo en relación con el ingreso (*downstream* o *upstream*) y que se puede omitir si se selecciona como anticoagulante la bivalirudina y, además, se administra doble terapia antiplaquetaria (aspirina o clopidogrel). Por lo tanto, la cuestión que se va a poner a debate a continuación son los argumentos que nos pueden hacer decidirnos si la combinación de heparina y un IGP es superior, igual o inferior en términos de eficacia y seguridad, en comparación con la utilización de bivalirudina sola o de bivalirudina más IGP.

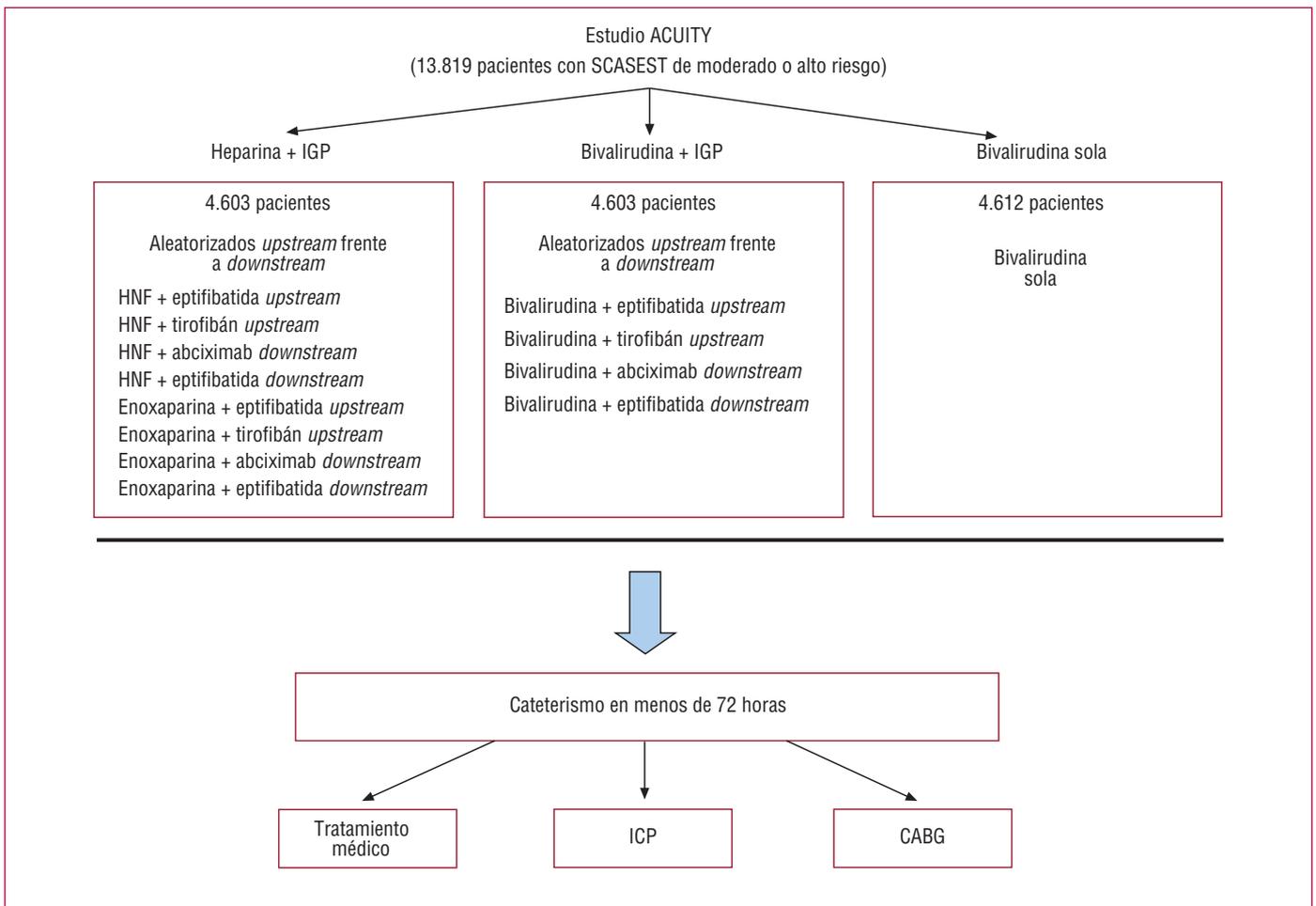


Figura 1. Esquema del diseño del estudio ACUITY. IGP: inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

HEPARINA E INHIBIDORES DE LA GLUCOPROTEÍNA IIb/IIIa FRENTE A BIVALIRUDINA EN EL SCASEST DE MODERADO-ALTO RIESGO

Sólo dos ensayos clínicos, ACUITY^{14,15} y REPLACE II^{16,17}, aportan la información pertinente³ para comparar las dos estrategias de tratamiento antitrombótico al incluir la bivalirudina, y no otros inhibidores directos de la trombina, los antagonistas de los receptores IIb/IIIa, heparina (HBPM o HNF) y pacientes con SCASEST. También merece la pena comentar otro estudio previo que describe las primeras experiencias con la bivalirudina en el contexto de la ICP¹⁸, el Bivalirudin Angioplasty Trial¹⁹, porque ya marcó los hallazgos que se verían posteriormente. El estudio incluyó a 4.098 pacientes con angina inestable o tras infarto, que fueron tratados con angioplastia con balón. La bivalirudina no redujo la incidencia del objetivo principal (mortalidad hospitalaria, infarto de miocardio, oclusión aguda o deterioro clínico rápido de origen cardiaco), que fue del 11,4 frente al 12,2% en el grupo tratado con HNF, pero redujo la incidencia de hemorragias (el 3,8 frente al 9,8%; $p < 0,001$). La bivalirudina sólo fue superior en el subgrupo de 704 pacientes con angina tras infarto.

Diseño del estudio ACUITY

El estudio ACUITY^{14,20} es un ensayo clínico abierto que incluyó a 13.819 pacientes con angina inestable (41%) o infarto agudo de miocardio sin elevación del ST (59%), asignados a una estrategia invasiva que incluía la realización de un cateterismo en las primeras 72 h (fig. 1). Tras el cateterismo y según las recomendaciones contenidas en las guías y los criterios de los investigadores, se les indicaba ICP, cirugía cardiaca o tratamiento médico.

Se distribuyó aleatoriamente a los pacientes a tres ramas: a) bivalirudina más IGP; b) heparina (HBPM o HNF) más IGP, y c) bivalirudina sola (los IGP sólo se podían utilizar a criterio del investigador si había complicaciones durante la ICP o mal resultado angiográfico; se usaron en el 9% de los casos). Posteriormente, en los grupos en los que se utilizaban IGP, se aleatorizó a los pacientes a utilizarlos antes de la coronariografía (tirofiban o eptifibatida *upstream*) o sólo durante la ICP (abciximab o eptifibatida *downstream*). El promedio de duración del tratamiento antitrombótico fue de 4 h y el tiempo hasta el cateterismo fue muy corto, 4,1 h. Había dos análisis de subgrupos preespecificados: a) bivalirudina más IGP frente a heparina más IGP, y b) bivalirudina sola frente a heparina más IGP.

El resto del tratamiento antiplaquetario se adaptó a las recomendaciones existentes en aquel momento. Todos los pacientes recibieron aspirina, la administración de clopidogrel se dejó a criterio de los investigadores, si bien era obligatoria su administración a los pacientes sometidos a ICP, que debía iniciarse antes de 2 h tras finalizar la angioplastia.

Diseño del estudio REPLACE-2

Se incluyó a 6.010 pacientes, aleatorizados a bivalirudina (sólo se usaron IGP, eptifibatida o abciximab en caso de que el investigador lo considerara necesario, lo que ocurrió en el 7,2% de los casos) o a heparina con IGP¹⁶. Los pacientes incluidos en el estudio mayoritariamente estaban estables, de forma que sólo 1.351 tenían SCA, pero constituyeron un grupo preespecificado que se analizó independientemente. La administración de bivalirudina se realizó después de la coronariografía y antes de la angioplastia.

Tabla 1

Resultados a 30 días del ingreso de los pacientes del estudio ACUITY aleatorizados a bivalirudina sola o a heparina e IGP

Resultados a 30 días	Bivalirudina sola (n = 4.612)	Heparina + IGP (n = 4.603)	Riesgo relativo (IC del 95%)
Objetivo principal: mortalidad + IM + revascularización coronaria no planificada + hemorragias mayores	10,1%	11,7%	0,86 (0,77-0,97); p = 0,015
Mortalidad + IM + revascularización coronaria no planificada	7,8%	7,3%	1,08 (0,93-1,24); p = 0,32
Mortalidad	1,6%	13%	1,19 (0,85-1,67); p = 0,31
IM	5,4%	4,9%	1,09 (0,92-1,3); p = 0,33
Revascularización coronaria no planificada	2,4%	2,3%	1,05 (0,8-1,36); p = 0,74
Hemorragias mayores*	3%	5,7%	0,53 (0,43-0,65); p < 0,001
Hemorragias mayores (criterio TIMI)	0,9%	1,9%	0,5 (0,32-0,72); p < 0,001
Hemorragias menores (criterio TIMI)	3,7%	6,4%	0,58 (0,48-0,69); p < 0,001

IGP: inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa; IM: tasa de infarto de miocardio en la evolución; TIMI: grupo de investigación TIMI.

*Se refiere a las hemorragias no relacionadas con la cirugía coronaria.

Tabla 2

Resultados a 30 días del ingreso del subgrupo del estudio ACUITY que fue tratado con clopidogrel antes del cateterismo o de la ICP aleatorizados al grupo tratado con bivalirudina sola o al grupo tratado con heparina e inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa

Resultados a 30 días	Bivalirudina sola (n = 2.911)	Heparina + IGP (n = 2.842)	Riesgo relativo (IC del 95%)
End point principal: mortalidad + IM + revascularización coronaria no planificada + hemorragias mayores	9,5%	11,8%	0,81 (0,69-0,94)
Mortalidad + IM + revascularización coronaria no planificada	7%	7,4%	1,08 (0,93-1,24); p = 0,32
Mortalidad + IM	5,6%	5,8%	0,96 (0,78-1,19)
Mortalidad	1,2%	1,4%	0,9 (0,57-1,41)
IM	4,7%	4,8%	0,98 (0,78-1,24)
Revascularización coronaria no planificada	2,2%	2,6%	0,84 (0,61-1,18)
Hemorragias mayores*	3,1%	5,9%	0,53 (0,41-0,68)
Hemorragias mayores (criterio TIMI)	0,8%	1,9%	0,42 (0,26-0,69)
Hemorragias menores (criterio TIMI)	3,7%	6%	0,61 (0,48-0,77)

IGP: inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa; IM: tasa de infarto de miocardio en la evolución; TIMI: grupo de investigación TIMI.

*Se refiere a las hemorragias no relacionadas con la cirugía coronaria.

Resultados del estudio ACUITY

Los resultados de este estudio son claros pero difíciles de interpretar porque, además de la compleja estructura que supone tres grupos con doble aleatorización cada uno, es necesario añadir el hecho de que la administración de clopidogrel antes del cateterismo o ICP se dejó al criterio del investigador, salvo cuando se realizaba una ICP, en cuyo caso era obligatoria. La indicación actual del tratamiento con clopidogrel hace necesario estudiar los resultados del ACUITY en los pacientes que recibieron este tratamiento antes de la coronariografía o, al menos, antes de la ICP y en los que no.

La comparación del grupo de pacientes tratados con bivalirudina e IGP frente a heparina más IGP ofrece resultados poco discutibles^{3,14}. No hubo ninguna diferencia a los 30 días entre los dos grupos en los objetivos isquémicos (mortalidad, infarto de miocardio, revascularización no planificada: bivalirudina, 7,7% frente a heparina, 7,3%; p = 0,39, o sus formas combinadas), en los objetivos de las complicaciones hemorrágicas (hemorragias mayores según criterios del estudio ACUITY: bivalirudina, 5,3% frente a heparina, 5,7%; p = 0,38, o los criterios TIMI: bivalirudina, 1,7% frente a heparina, 1,9%; p = 0,43, o hemorragias menores) ni en los objetivos netos que combinan isquémicos con hemorragias. Así, la incidencia del objetivo neto principal (mortalidad, infarto de miocardio, revascularización no planificada y hemorragias mayores no relacionadas con cirugía coronaria) fue: bivalirudina, 11,8% frente a heparina, 11,7% (p = 0,93).

Cuando se comparan los grupos cuya base terapéutica era la bivalirudina aislada frente a la heparina con IGP, sí se observaron al-

gunas diferencias (tablas 1 y 2). Los resultados globales (tabla 1)^{3,14} mostraron una incidencia similar de eventos isquémicos, con una disminución de los hemorrágicos del 42% (p < 0,001) en las hemorragias menores (criterios TIMI), del 50% en las mayores (criterios TIMI) (p < 0,001) y del 47% en las mayores con los criterios del propio estudio ACUITY (p < 0,001). Esto determinó un resultado del objetivo principal neto favorable a la estrategia de administrar bivalirudina sin IGP, con una reducción de eventos isquémicos y hemorrágicos del 14% (RR = 0,86 [0,77-0,97]; p = 0,015).

En el subgrupo de pacientes (n = 3.304) que no recibieron tienopiridinas, como el clopidogrel, antes de la ICP, la incidencia del evento combinado formado por mortalidad, incidencia de infarto de miocardio o necesidad de revascularización no planeada fue un 30% mayor en el grupo tratado sólo con bivalirudina, frente a heparina más IGP (RR = 0,29 [1,03-1,63])^{3,14}. Sin embargo, en el subgrupo tratado con clopidogrel (tabla 2), aunque la mortalidad, incidencia de infarto o reinfarcto de miocardio, la necesidad de nuevos procedimientos de revascularización no planificados o los eventos combinados fueron similares, la incidencia de eventos hemorrágicos fue menor en el grupo tratado con bivalirudina aislada. Así, se observó una disminución de las hemorragias mayores del 47% (RR = 0,53; IC del 95%, 0,41-0,68) por criterios del ACUITY y algo mayor por los criterios TIMI (RR = 0,42; IC del 95%, 0,26-0,69). Esto se tradujo en una disminución significativa de la incidencia neta de eventos a los 30 días del 19% (RR = 0,81; IC del 95%, 0,6-0,94). Similares resultados se observaron cuando se analizó de forma aislada el subgrupo de pacientes que fueron sometidos a ICP^{3,14,15}.

Tabla 3

Resultados a 30 días del subgrupo con angina inestable o IM sometidos a ICP del estudio REPLACE 2 aleatorizados a bivalirudina frente a heparina + IGP planificados

Resultados a 30 días	Bivalirudina sola e IGP sólo si necesario (n = 669)	Heparina + IGP (n = 682)	Riesgo relativo (IC del 95%)
Objetivo principal: mortalidad + IM + revascularización urgente + hemorragias mayores	10%	11%	0,9 (0,66-1,23); p = 0,5
Mortalidad + IM + revascularización urgente	8,7%	8%	1,09 (0,77-1,56); p = 0,62
Mortalidad + IM	7,4%	7,1%	1,04 (0,71-1,53); p = 0,84
Mortalidad	0,4%	0,4%	1,02 (0,21-5,03); p = 0,99
IM	7,2%	6,9%	1,04 (0,71-1,53); p = 0,84
Revascularización urgente	2,3%	1,6%	1,39 (0,64-3); p = 0,4
Hemorragias mayores	2,7%	4,5%	0,59 (0,33-1,05); p = 0,07
Hemorragias menores	13%	27%	0,48 (0,38-0,6); p < 0,001

IGP: inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa; IM: tasa de infarto de miocardio en la evolución.

Resultados del subgrupo de SCA del estudio REPLACE-2

En este subgrupo de pacientes del estudio REPLACE-2^{16,17}, en el que se trataba a los pacientes con aspirina y clopidogrel, no hubo diferencias entre los pacientes aleatorizados a heparina más IGP frente a los asignados a bivalirudina sola (tabla 3). La única diferencia existente fue que en el grupo de bivalirudina se observó una disminución significativa de la tasa de hemorragias menores.

REFLEXIONES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA TRAS EL ANÁLISIS DE LOS ESTUDIOS ACUITY Y REPLACE-2

La conclusión que podríamos sacar de ambos estudios es que, en los pacientes con SCASEST de moderado o alto riesgo, sometidos a una coronariografía precoz (mediana del tiempo, 19,5 h desde su ingreso), el uso de bivalirudina se asoció con una incidencia de eventos isquémicos similar a la de los pacientes tratados con heparina e IGP o bivalirudina e IGP, pero con una tasa de complicaciones hemorrágicas significativamente menor (reducción de las hemorragias mayores y menores en el ACUITY y sólo menores en el REPLACE-2). Aunque consideremos la recomendación actual de administrar a los pacientes con SCASEST, de entrada, la terapia combinada de aspirina y clopidogrel, los resultados se mantienen. Sin embargo, la implantación de una estrategia con bivalirudina no se ha generalizado y muchos hospitales no la han incorporado a sus protocolos clínicos. La pregunta es ¿por qué? y la respuesta se desconoce. En nuestra opinión, la causa principal es la necesidad que tienen los médicos de incorporar a su arsenal terapéutico propio y a sus protocolos un nuevo fármaco de resultados claros, consistentes y, si se puede, procedentes de varios estudios. Muchos cardiólogos piensan que todavía no se dan las condiciones mencionadas. Esto es cuestionable, pero es una realidad. Cuando se analiza en profundidad, son muchas las limitaciones que muestra el ACUITY, que hacen que la interpretación de los datos de este estudio sea complicada y que haya sido objeto frecuente de discusión entre expertos en el manejo de SCASEST. Así, las recientes guías de la NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) del NHI del Reino Unido sobre SCASEST³, publicadas en marzo de 2010, dicen, de forma textual, al respecto: «hence, making recommendations regarding the place of bivalirudin in the management of patients in the UK admitted with UA/NSTEMI is difficult». Los autores de la guías NICE recordaban, para justificar esta afirmación, las limitaciones del ACUITY, como: a) diseño confuso al incluir la utilización de diversas heparinas e IGP; b) duración del tratamiento *upstream* (previo a la angiografía) muy corto (unas 4 h), y c) que hay un número alto de pacientes con bajo riesgo incluidos en el estudio, a pesar de su intención de incluir a pacientes con medio y alto riesgo. Además, los resultados de algunos subgrupos y la utilización a criterio del investigador del clopidogrel, que se transformó en una interacción, hicieron todavía más

difícil interpretar el estudio. A continuación analizamos algunas de estas limitaciones.

Complejidad en el diseño de la estrategia antitrombótica

El estudio es de diseño complejo (fig. 1)^{18,20} porque compara 3 estrategias antitrombóticas (bivalirudina sola, heparina [HNF o HBPM] e IGP y bivalirudina e IGP) que podrían suponer, en realidad, la comparación dos a dos de 44 grupos. Esto habría que multiplicarlo por dos al haber, además, la posibilidad de añadir a la aspirina el clopidogrel o no. Por lo tanto, parece razonable que muchos cardiólogos consideren difícil sacar conclusiones rigurosas del estudio, debido a los potenciales sesgos que se pueden originar en este tipo de ensayos clínicos y, además, porque las combinaciones no son de fármacos con similares mecanismos de acción y potencia, sino de principios activos a veces muy diferentes, con dianas diferentes, mecanismos de actuación diversos, y potencia y eficacia también diferentes. Es difícil pensar que es lo mismo la enoxaparina asociada al abciximab *downstream* que HNF con tirofiban *upstream*. Aunque justificado por el momento en que se diseñó, el hecho de que la administración del clopidogrel fuera a criterio del investigador añade complejidad a la interpretación del estudio.

Tiempo corto de actuación de los IGP en la estrategia *upstream*

El tiempo entre la aleatorización y el cateterismo fue muy corto. Esto es un aspecto favorable, que probablemente justifique por sí solo la baja mortalidad en función del riesgo de los pacientes de este estudio. Pero, sin duda, perjudicó a los grupos en los que se administraban IGP *upstream*. Los pacientes asignados a esta estrategia se deberían haber beneficiado «teóricamente» de un tiempo previo al intervencionismo con una acción antiplaquetaria intensa (clopidogrel, aspirina e IGP). Los pacientes del estudio, aunque había un tiempo de 72 h para realizarlo, fueron sometidos a cateterismo muy rápidamente (mediana de tiempo ingreso-coronariografía, 19,5 h, e inicio del tratamiento asignado a angiografía de sólo 4 h). No es, por lo tanto, una estrategia verdaderamente *upstream*, ya que si realmente tiene beneficios en términos de estabilización de la placa complicada o del paciente, su escaso tiempo de aplicación impediría obtener el beneficio de manera significativa. Además, hace que los resultados del ACUITY sólo sean aplicables a protocolos donde el cateterismo se realiza de forma muy precoz.

Riesgo de los pacientes incluidos

El estudio ACUITY incluyó a 13.819 pacientes con angina inestable o infarto de miocardio sin elevación del segmento ST que fueron catalogados como con moderado o alto riesgo. Sin embargo, en realidad y en función de la evolución con una muy baja mortalidad, debían ser de

menor riesgo³ o el conjunto de la estrategia fue muy «optimizado». Los pacientes con alto riesgo en el estudio ACUITY (puntuación TIMI 5-7) tuvieron una mortalidad al año del 6,1% (grupo bivalirudina) y del 6,7% (grupos tratados con heparina), lo que realmente los coloca en grupos de riesgo intermedio o bajo (mortalidad, 3-6%). Si la buena evolución se debió a la optimización de la estrategia, sería un aspecto muy favorable del estudio ACUITY, pero si fue porque los pacientes tenían bajo riesgo en realidad, se puede cuestionar el estudio. En estos pacientes con riesgo bajo, un manejo agresivo (cateterismo muy precoz y tratamiento antiplaquetario muy intenso) no está claramente justificado¹⁻³.

Consistencia e impacto de los resultados, incidencia de eventos isquémicos y beneficio clínico neto

Cuando evaluamos un ensayo clínico con idea de incorporarlo a nuestra práctica clínica diaria, prestamos atención al efecto directo de la estrategia sobre la incidencia del evento que se pretende evitar. En este caso, evitar nuevos episodios de isquemia coronaria. Esta visión no es la más rigurosa, pero sí muy habitual. Si analizamos por qué no se ha implantado una estrategia, no debemos olvidar este aspecto. Así, en el estudio ACUITY, la estrategia de bivalirudina aislada tuvo una marcada tendencia a no disminuir los eventos isquémicos. De hecho, la tasa fue superior (tablas 1 y 2), no significativamente, pero sí algo mayor.

El estudio ACUITY fue uno de los primeros que incluyó en su diseño un objetivo principal fruto de la combinación de eventos isquémicos (que se pretenden evitar) y hemorrágicos (que son consecuencia de la intervención). La definición de estos objetivos netos debe ser muy rigurosa, ya que es fruto de la definición de cada uno de los eventos. Si uno de ellos no es adecuado, contamina la valoración de todo el objetivo. En este aspecto, algunos investigadores criticaron el estudio ACUITY, en concreto los criterios de definición de complicación hemorrágica³. En el estudio ACUITY se utilizó una definición propia^{14,20} de hemorragia mayor: a) hemorragia intraocular o intracranial; b) hemorragia en lugar de acceso que requiera intervención; c) hematoma con diámetro > 5 cm; d) reducción de hemoglobina > 4 g/dl sin hemorragia aparente; e) reducción de hemoglobina > 3 g/dl con hemorragia visible; f) reoperación por sangrado, y g) transfusión. Algunos de estos criterios fueron muy criticados, como el de hematoma con diámetro mayor de 5 cm, por no tener una clara correlación con la evolución clínica y no estar en otros criterios más utilizados. La crítica aún fue mayor cuando se observó que este criterio fue el que más peso tuvo (el 2,2% en los pacientes con heparina frente al 0,7% en los pacientes asignados a bivalirudina). Cuando se aplicaron los criterios TIMI de hemorragia mayor, aunque se mantuvo la ventaja de la estrategia con bivalirudina, disminuyó mucho la reducción absoluta de riesgo (incidencia con criterios propios del ACUITY en el grupo de heparina frente a bivalirudina, el 5,7 frente al 3%, diferencia absoluta de un 2,7%; con criterios TIMI, el 1,9 frente al 0,9%, diferencia absoluta del 1%). La valoración de este escaso incremento de riesgo debe quedar a criterio de cada médico o grupo y sólo hacemos notar que fue similar a la diferencia de riesgo hemorrágico inducido por la asociación de clopidogrel a la aspirina en el estudio CURE²¹.

En relación con los resultados del estudio ACUITY, también hay que tener en cuenta que la disminución de las hemorragias mayores y menores que hicieron que el beneficio clínico neto fuera favorable a la bivalirudina no se tradujo en cambios en la mortalidad²². En otros estudios, como el OASIS 5²³ con fondaparinux, la disminución de hemorragias se relacionó con una menor mortalidad. A largo plazo (al año), el estudio ACUITY no mostró tampoco diferencias clínicas entre las estrategias²⁴. Estos aspectos probablemente influyen en el cardiólogo que tiene que decidir el tratamiento y al que le preocupa la consistencia de los datos.

En la aplicación de las guías también hay que tener en cuenta que, en la práctica actual, la importancia de las hemorragias locales en la

evolución de los pacientes ha disminuido al decrecer estas. Los motivos de la disminución de las hemorragias son la utilización de técnicas de acceso optimizadas (vía radial o utilización de dispositivos de cierre) y un mejor manejo de la anticoagulación (sobre todo con la reducción de dosis de enoxaparina en ciertos subgrupos de pacientes, como las mujeres, los ancianos y los pacientes con insuficiencia renal). No obstante, en el estudio ACUITY el análisis específico del impacto de los dispositivos de cierre en los eventos hemorrágicos fue muy escaso²⁵.

Análisis de subgrupos

Otro aspecto que es preciso estudiar es el análisis de subgrupos, donde se observaron algunas incongruencias. Hubo un importante *crossover* entre los pacientes asignados a heparina y bivalirudina; en concreto, 3.211 pacientes. Este hecho no es bueno para el estudio porque luego plantea problemas en la interpretación de los resultados. Aquí ocurrió esto y es difícil de explicar el comportamiento de este subgrupo de pacientes, siempre atípico. Se observó que fue el subgrupo que más beneficio obtuvo de la terapia con bivalirudina (RR = 0,84 [0,65-1,1]), con una incidencia de eventos en el grupo heparina del 12,6% y del 10,6% en el de bivalirudina. Es preciso recordar que en el estudio general fue del 11,7 frente al 10,1%. También ha llamado la atención que el beneficio mayor se haya obtenido en los pacientes con menor riesgo (SCASEST sin elevación de troponina, sin desviación del segmento ST o con puntuación TIMI de 0-2) (fig. 2)¹⁴. En este subgrupo de pacientes precisamente no se recomienda la utilización de estrategias antitrombóticas agresivas.

Así pues, hay motivos de reflexión antes de trasladar los resultados a la práctica clínica. Se acepta, de manera general, que el beneficio de la bivalirudina se debe a su capacidad para reducir las hemorragias en pacientes con SCASEST sometidos a cateterismo cardiaco, ya que no se debe a un efecto de disminución del riesgo isquémico. Este tipo de objetivos principales que mezclan eficacia (disminución de eventos isquémicos) y seguridad (eventos hemorrágicos) ha sido muy criticado, porque en estudios de no inferioridad los fármacos que son menos efectivos pero seguros pueden aparecer como mejores que otros más efectivos. Sin embargo, actualmente se considera que es importante disminuir las complicaciones hemorrágicas, porque se asocian a una peor evolución²². Esto también se observó en el estudio ACUITY en los pacientes mayores²⁶. Un aspecto que debe quedar claro es que la utilización de bivalirudina sólo debe considerarse en los pacientes tratados con clopidogrel. La bivalirudina sin IGP y sin tratamiento previo con una tienopiridina puede incrementar el riesgo de eventos isquémicos. Por esta razón, la EMEA indica el tratamiento con bivalirudina en pacientes con SCA, pero establece que: «*bivalirudin should be administered with aspirin and clopidogrel*»¹³.

Otros dos factores que hay que analizar están relacionados con el riesgo de los pacientes y la estrategia con la que debe valorarse la administración de bivalirudina o heparina con IGP. Tras un análisis riesgo/beneficio, las guías clínicas¹⁻³ no recomiendan ni una estrategia intervencionista precoz ni un tratamiento antitrombótico agresivo en los pacientes con bajo riesgo. Por lo tanto, la indicación de bivalirudina o heparina con IGP quedaría circunscrita a un subgrupo de pacientes con SCASEST de mediano o alto riesgo. El estudio ACUITY mostró un beneficio neto, sobre todo, en los pacientes con menor riesgo y cuando el cateterismo se realiza precozmente, en torno a las 24 h desde el ingreso. Sin duda, este aspecto supone una limitación para la inclusión de la bivalirudina en los protocolos. En muchos hospitales, es difícil realizar el cateterismo tan precozmente en pacientes con SCASEST. La extrapolación de los resultados del ACUITY a un entorno de manejo del SCASEST en el que el cateterismo se realice más tarde es más problemático. Por lo tanto, a la luz de la evidencia, la bivalirudina es una alternativa al tratamiento con heparina e IGP y, si se considera la utilización de bivalirudina, debe ser en pacientes: a) con SCA en tratamiento con clopidogrel, y b) sometidos a cateterismo de forma temprana.

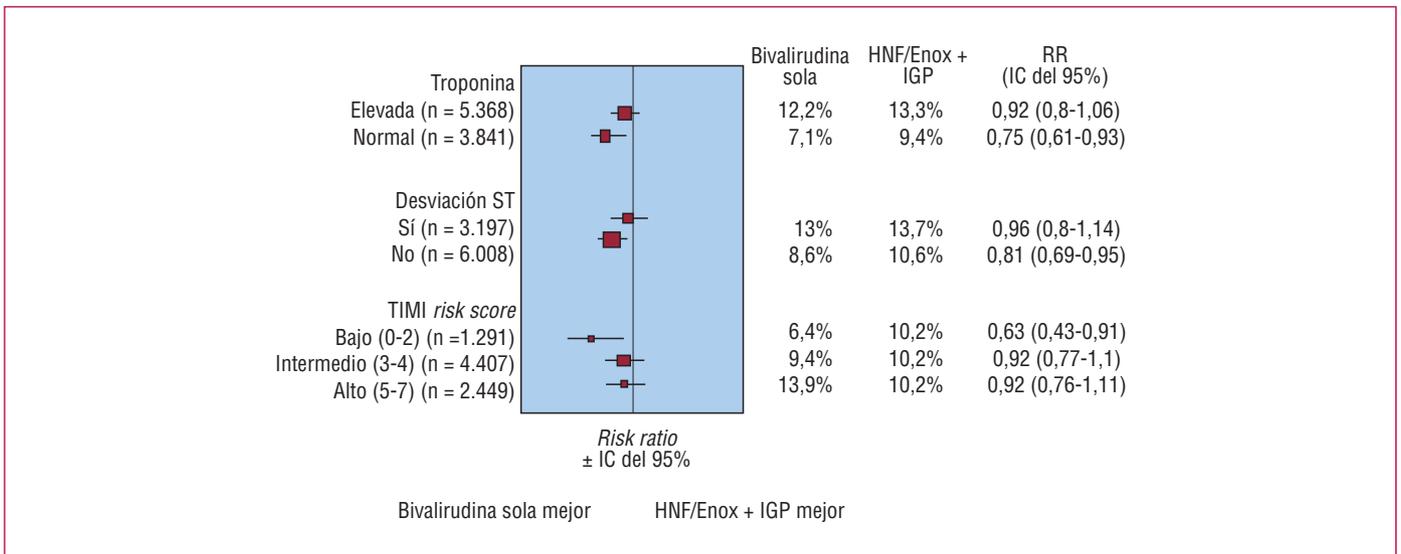


Figura 2. Beneficio clínico neto según riesgo en algunos subgrupos de pacientes del estudio ACUTY. HNF/Enox: heparina no fraccionada o enoxaparina; IGP: inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction). *Circulation*. 2007;116:e148-e304.
- Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés F, et al (Grupo de Trabajo para el diagnóstico y tratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST de la Sociedad Europea de Cardiología). Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:1070.e1-e80.
- National Institute for Clinical Excellence. Unstable Angina and NSTEMI: the early management of unstable angina and non-ST-segment-elevation myocardial infarction; Clinical guideline 94. London: UK: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2010.
- Weitz JI, Bates M. New anticoagulants. *J Thromb Haemost*. 2005;3:1843-53.
- Bates SM, Weitz JI. The status of new anticoagulants. *Br J Haematol*. 2006;134:3-19.
- Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Gansser D, Roth W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;64:292-303.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al, and the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51.
- Davie EW, Kulman JD. An overview of the structure and function of thrombin. *Semin Thromb Hemost*. 2006;32 Suppl 1:3-15.
- Coughlin SR. Thrombin signalling and protease-activated receptors. *Nature*. 2000;407:258-64.
- Maraganore JM, Bourdon P, Jablonski J, Ramachandran KL, Fanton JW. Design a characterization of hirulogs: a novel class of bivalent peptide inhibitors of thrombin. *Biochemistry*. 1990;29:7095-101.
- Bates SM, Weitz JI. The mechanism of action of thrombin inhibitors. *J Invasive Cardiol*. 2000;12 Suppl F:27F-32.
- Weitz JI, Hudoba M, Massel D, Maraganore J, Hirsh J. Clot-bound thrombin is protected from inhibition by heparin-antithrombin III but is susceptible to inactivation by antithrombin III-independent inhibitors. *J Clin Invest*. 1990;86:385-91.
- Angiox (Bivalirudin) Summary of Product Characteristics. EMEA (European Medicines Agency), 2004. Disponible en : http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000562/WC500025076.pdf
- 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.
- Stone GW, White HD, Ohman EM, Bertrand ME, Lincoff AM, McLaurin BT, et al. Bivalirudin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a subgroup analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUTY) trial. *Lancet*. 2007;369:907-19.
- Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, Kleiman NS, Jackman JD, Sarembok IJ, et al. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA*. 2003;289:853-63.
- Rajagopal V, Lincoff AM, Cohen DJ, Gurm HS, Hu T, Desmet WJ, et al. Outcomes of patients with acute coronary syndromes who are treated with bivalirudin during percutaneous coronary intervention: an analysis from the Randomized Evaluation in PCI Linking Angiomax to Reduced Clinical Events (REPLACE-2) trial. *Am Heart J*. 2006;152:149-54.
- Rao SV, Ohman EM. Anticoagulant therapy for percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv*. 2010;3:80-8.
- Bittl JA, Strony J, Brinker JA, Ahmed WH, Meckel CR, Chaitman BR, et al. Treatment with bivalirudina (Hirulog) as compared with heparin during coronary angioplasty for unstable or postinfarction angina. Hirulog Angioplasty Study Investigators. *N Engl J Med*. 1995;333:764-9.
- Stone GW, Bertrand M, Colombo A, Dangas G, Farkouh ME, Feit F, et al. Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUTY) trial: study design and rationale. *Am Heart J*. 2004;148:764-75.
- Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345:494-502.
- Manoukian SV, Feit F, Mehran R, Voeltz MD, Ebrahimi R, Hamon M, et al. Impact of major bleeding on 30-day mortality and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes an analysis from the ACUTY. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1362-8.
- Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, et al. Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006;354:1464-76.
- Stone GW, Ware JH, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, Ohman EM, et al. Antithrombotic strategies in patients with acute coronary syndromes undergoing early invasive management. One-year results from the ACUTY Trial. *JAMA*. 2007;298:2497-506.
- Sanborn TA, Ebrahimi R, Manoukian SV, McLaurin BT, Cox DA, Feit F, et al. Impact of femoral vascular closure devices and antithrombotic therapy on access site bleeding in acute coronary syndromes. The Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy (ACUTY) Trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2010;3:57-62.
- Lopes RD, Alexander KP, Manoukian SV, Bertrand ME, Feit F, White HD, et al. Advanced age, antithrombotic strategy, and bleeding in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the ACUTY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1021-30.