Los pacientes con enfermedad cardiovascular establecida pueden sufrir más eventos cardiovasculares, a pesar de recibir un tratamiento médico óptimo. Aunque la inhibición plaquetaria desempeña un papel central en la prevención de nuevos eventos, el uso de terapias anticoagulantes para reducir los eventos en la enfermedad ateromatosa se ha pasado por alto hasta hace poco. El reciente estudio de Rivaroxabán para la prevención de eventos cardiovasculares mayores en la enfermedad coronaria o de la arteria periférica (COMPASS) mostró una reducción importante en los eventos cardiovasculares sin aumentar el riesgo de hemorragia mortal e intracraneal cuando se usa rivaroxabán, un nuevo anticoagulante oral, combinado con aspirina. Este artículo revisa la evidencia disponible sobre el uso de terapias anticoagulantes para la prevención de eventos cardiovasculares,

**Palabras clave:**enfermedad cardiovascular, eventos cardiovasculares, práctica clínica, COMPASS, nuevos anticoagulantes orales, rivaroxabán, prevención secundaria, trombosis

**La doble vía de inhibición con dosis bajas de rivaroxabán más aspirina en pacientes diabéticos con enfermedad vascular**

Dr. José Maria Silveyra

Instituto de cardiología de corrientes “Juana F. Cabral”

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica, comprende una gran cantidad de patologías relacionadas, incluidas la cardiopatía isquémica y la enfermedad arterial periférica.

En el país, según el INDEC en el año 2016, la tasa bruta de mortalidad cardiovascular fue de 233 cada 100000 habitantes, este número en la provincia de Corrientes fue de 183, en comparación con otras patologías como los tumores 120 o infecciosas 86, representando el 35 % de todas las muertes en nuestra provincia.

Este grupo de enfermedades es la principal causa de morbilidad y mortalidad global y su prevalencia aumenta.

La terapéutica clásica de la enfermedad vascular establecida es el control de los factores de riesgo y la inhibición plaquetaria para la prevención de nuevos eventos, esto logra una reducción parcial del riesgo, incluso cuando se combinan dos fármacos antiplaquetarios.

 El Tratamiento antitrombótico fue evaluado, inicialmente con aquellos que afectan la síntesis o la acción de la fibrina, como la warfarina asociado a aspirina. Se realizaron estudios como son WARIS-II, CHAMP, ASPECTO-2, OASIS, entre otros, donde se logró una reducción de eventos cardiovasculares a expensas de un aumento en la tasa de hemorragia en comparación con la monoterapia con aspirina.

Actualmente la investigación se centra en los nuevos fármacos anticoagulantes orales (NOAC), como el rivaroxabán, un anticoagulante que logra inhibir el factor Xa y que actualmente está aprobado en la prevención y tratamiento del tromboembolismo venoso y en la prevención de eventos embólicos en pacientes con FA no valvular.

Las diferencias de NOAC en comparación con la warfarina se evaluaron en ensayos clínicos en fibrilación auricular como el ENGAGE AF-TIMI 48 con Edoxabán, ARISTOTLE con Apixaban, ROCKET-AF con Rivaroxabán y RE-LY con Dabigatrán, logrando instalarse como tratamiento efectivo y seguro.

Estos resultados llevaron a desarrollar investigaciones sobre protección vascular, partiendo de la hipótesis que esta protección, podría estar determinada por la disminución en la formación, progresión y el accidente de la placa, determinado por un mecanismo antiinflamatorio, bloqueando la activación de los macrófagos e inhibiendo la formación trombótica sobre las placas inestables. Además, promueve la migración de las células endoteliales, y disminuye el efecto proinflamatorios del factor Xa, todo esto mejora la función endotelial y la neoformación vascular.

Si nos detenemos en la enfermedad aterotrombótica en prevención secundaria específicamente con rivaroxabán, en el estudio ATLAS ACS 2 - TIMI 51, rivaroxaban mas la doble terapia, luego de un síndrome coronario agudo reciente, mostró una reducción significativa en el riesgo de Muerte CV, infarto agudo de miocardio y accidente cerebrovascular (HR 0,84; IC del 95% [0,74-0,96], p = 0,008) con ambas dosis probadas de rivaroxabán (2,5 mg o 5,0 mg dos veces al día). La dosis de dos veces al día de 2,5 mg redujo las tasas de muerte por causas cardiovasculares (2,7% vs 4,1%, P = 0,002) y por cualquier causa (2,9% vs 4,5%, P = 0,002), con un beneficio de supervivencia que no se vio con la dosis de 5 mg dos veces al día, pero con un aumento en la hemorragia mayor e intracraneal.

El incremento significativo de las hemorragias mayores fue una cuestión preocupante que impidió extender la aplicación de esta estrategia a la práctica clínica con objetivo de disminuir las hemorragias

Por lo tanto, para evaluar seguridad surge la hipótesis que rivaroxabán más un inhibidor de la P2Y12 puede tener similar eficacia que las AAS, con bajo riesgo de sangrado.

En el estudio GEMINI-ACS-1 luego de un SCA tras haber recibido la doble antiagregación las primeras 48 horas, se randomizaron a recibir AAS 100 mg al día vs. Rivaroxabán 2,5 mg cada 12 sumado a clopidogrel o ticagrelor, fue un estudio de seguridad donde el sangrado fue similar pero la morbimortalidad CV y la mortalidad por todas las causas tampoco presentaron diferencias significativas.

Sin embargo, a pesar de los datos sobre el efecto del rivaroxabán en los pacientes luego de un síndrome coronario agudo, los resultados obtenidos de los otros NOACS no han sido concluyentes hasta la fecha.

El ensayo APPRAISE-II incorporó apixabán además de doble terapia, no demostró beneficio, y tuvo que terminar antes de lo previsto debido a que se multiplicó significativamente el número de hemorragias mayores. El RE-DEEM, con dabigatrán más doble terapia también se asoció con un incremento de las complicaciones hemorrágicas.

Todos estos estudios fueron realizados en enfermedad coronaria y luego de un síndrome coronario agudo, partiendo de la hipótesis trombotica.

Para evaluar la enfermedad vascular estable se diseñó el estudio clínico COMPASS donde se planteó la hipótesis que existe un beneficio con la administración de rivaroxabán en pacientes con eventos coronarios o vasculares, a dosis más bajas que las utilizadas en la anticoagulación de la FA.

El estudio incluyó a pacientes con enfermedad cardiovascular estable, definida como la presencia de enfermedad coronaria (es decir, IM previo, enfermedad vascular coronaria con ATC o CABG previa) o arteriopatía periférica. Además, los pacientes con enfermedad coronaria debían tener también 2 factores de riesgo complementarios como edad <65 años, tabaquismo, diabetes mellitus, clearence de creatinina <60 ml/min, insuficiencia cardiaca o accidente cerebrovascular isquémico no lacunar más de 1 mes.  Incluyo 27,395 pacientes y se randomizaron en tres ramas: rivaroxabán 2.5 mg dos veces al día más aspirina 100 mg, rivaroxabán 5 mg dos veces al día en monoterapia y aspirina 100 mg en monoterapia.

El punto final primario fue un evento combinado de muerte CV, IAM y accidente cerebrovascular.

El punto final de seguridad fue una hemorragia importante según los criterios modificados de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia, que incluyen hemorragia mortal, hemorragia sintomática en órganos críticos (incluida la hemorragia intracraneal), hemorragia en un sitio quirúrgico que requirió re-operación o cualquier hemorragia que requiera hospitalización.

Con un seguimiento medio de 23 meses, se demostró que rivaroxabán más aspirina, en comparación con la aspirina sola, mejoró significativamente punto final primario 4.1% del grupo de rivaroxabán más aspirina versus el 4.9% en el grupo de monoterapia con rivaroxabán y en el 5.4% de los pacientes que solo recibieron aspirina (p <0.001 para rivaroxabán más aspirina versus monoterapia con aspirina) sin diferencias significativas para rivaroxaban solo versus aspirina.

En cuanto a mortalidad total (3.4% de rivaroxaban versus 4.1% en aspirina, p = 0.01) y accidente cerebrovascular (0.9% de rivaroxaban más aspirina versus 1.6% en pacientes tratados con aspirina, p <0.001)

En cuanto a seguridad, hubo más eventos hemorrágicos en el grupo de rivaroxabán más aspirina que en el grupo control de aspirina (3,1% versus 1,9%, p <0,001), principalmente hemorragias que requirieron asistencia médica u hospitalización, principalmente hemorragia gastrointestinal.

El análisis del beneficio neto que incluyó muerte, infarto, accidente cerebrovascular, sangrado fatal o sangrado en un órgano crítico, mostró un beneficio para rivaroxabán más aspirina (4.7% versus 5.9% en aspirina, p <0.001).

El estudio se detuvo temprano a los 23 meses, por las diferencias significativas en la rama rivaroxaban más aspirina.

Con estos resultados podríamos interpretar que estamos ante evidencia similar a la encontrada previamente con anticoagulantes luego del SCA, con la novedad del beneficio clínico neto a favor de la administración del fármaco, y en un grupo poblacional amplio.

Es especialmente interesante que cada 10 eventos cardiovasculares prevenidos hay nueve eventos hemorrágicos adicionales.

Según estos resultados tendríamos que identificar a los pacientes quienes tienen mayor riesgo residual para mejorar el beneficio clínico neto, dado que en este grupo se centran los mejores resultados, es por eso que la población diabética en especial la población panvascular constituye un grupo de mayor riesgo de eventos coronarios, cerebrovasculares y periféricos, todo esto ocurre a pesar del control de los factores de riesgo, simplemente por el mayor estado protrombótico de la población diabética.

Esto queda reflejado en resultados del estudio CANVAS, donde pacientes con factores de riesgo mejor controlados presentaron una tasa de amputación en el grupo placebo del 3.37 por cada 10000 ptes-año, siendo el 2.2 de estas secundarias a isquemia crónica periférica.

En cuanto al ACV en este mismo estudio, presento una incidencia de nuevos ACV en un 4 %.

Sobre la base de datos del INSTITUTO DE CARDIOLOGIA DE CORRIENTES, en una población representativa, sobre más de 6000 internaciones con enfermedad vascular y diabetes, la tasa de ACV y muerte ocurrió en 8.8 %, durante la hospitalización.

Esta es la población, pero sobre pacientes estables, la del subestudio de diabetes del ensayo COMPASS que fueron presentados el 28 de marzo en la sesión científica "virtual" del Colegio Americano de Cardiología 2020.

Un total de 18,278 pacientes fueron asignados aleatoriamente a la combinación de rivaroxabán y aspirina o aspirina sola en el ensayo general COMPASS. De estos, 6922 tenían diabetes mellitus al inicio del estudio y 11.356 no tenían diabetes

Los resultados del análisis actual muestran una reducción del riesgo relativo consistente y similar para el beneficio de rivaroxabán más aspirina versus placebo más aspirina en pacientes con y sin diabetes para el punto final primario de eficacia, un compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, con HR 0,74 para pacientes con diabetes y 0,77 para aquellos sin diabetes.

Debido al mayor riesgo inicial en el subgrupo de diabetes, estos pacientes tuvieron reducciones de riesgo absoluto numéricamente mayores con rivaroxabán que aquellos sin diabetes para el punto de eficacia a los 3 años (2,3% frente a 1,4%) y para la mortalidad por todas las causas (1,9% frente a 0.6%).

Estos resultados se traducen en un número necesario para tratar (NNT) con rivaroxabán durante 3 años para prevenir una muerte CV, infarto o accidente cerebrovascular de 44 para el grupo de diabetes frente a 73 para el grupo sin diabetes y el NNT para prevenir una muerte por todas las causas fue 54 para el grupo de diabetes versus 167 para el grupo sin diabetes.

Debido a que los riesgos de sangrado fueron similares entre pacientes con y sin diabetes, el beneficio clínico neto absoluto (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, muerte cardiovascular o sangrado que condujo a la muerte o sangrado sintomático en un órgano crítico) para el rivaroxabán fue más importante en el grupo de diabetes (2.7% menos eventos en el grupo de diabetes versus 1.0% menos eventos en el grupo de no diabetes).

Hay que aclarar que existieron diferencias significativas en la población diabética comparada con la no diabética, estas diferencias a mi criterio se centran en la mayor proporción de pacientes con enfermedad vascular no coronaria, con diferencias significativas en la enfermedad vascular periférica (24.6 vs 31.8 p <0.0001 y ACV previo 3.0 % vs 5.0 % p: <0.0001) en la población diabética

Desde la publicación del estudio COMPASS no se utilizó esta terapéutica en forma masiva, los resultados del subgrupo de diabetes, puede lograr una mayor indicación.

En el mundo de la cardiología en general, hay muchos pacientes con enfermedad arterial coronaria estable con alto riesgo isquémico que podrían recibir rivaroxabán, pero su uso está limitado por el hecho de que existe un riesgo de sangrado

Debemos identificar a los pacientes quienes probablemente obtendrán la mayor reducción absoluta en el riesgo, que serían aquellos con el mayor riesgo de eventos vasculares, y menor riesgo de sangrado además de evaluar el costo financiero

Quizás la población con enfermada vascular en más de un territorio, es factible de beneficio, en especial aquellos con enfermedad vascular periférica.

En nuestra serie institucional ( ICC), evidenciamos que un 50 %, de los pacientes con enfermedad vascular periférica tenia asociada enfermedad coronaria, no ocurre los mismo en la población coronaria donde el compromiso de otro territorio ocurrió en un 13 %, esto nos da la información que la enfermedad vascular periférica le confiere mayor posibilidad de enfermedad panvascular, por lo cual creo indispensable llegar al diagnóstico rápido de la misma con el fin de estratificar el riesgo vascular en la población diabética.

El subgrupo PAD de la enfermedad vascular también fue evaluado en el estudio clínico VOYAGER-PAD recientemente publicado, donde pacientes con un procedimiento de revascularización periférica reciente, el agregado de rivaroxaban 2.5 mg cada 12 hs, a la AAS, logro una reducción en el punto final primario, ocurrió en 17.3% de los pacientes a 3 años en la rama rivaroxabán, y en el 19.9% en la rama placebo (HR 0.85, IC 0.76-0.96, p=0.009), la hemorragia mayor (2,65% y 1,87%; OR, 1,43; IC del 95%, 0,97 a 2,10; P = 0,07). El sangrado mayor de ISTH 5,94% rivaroxabán y 4,06%; placebo, OR 1,42; IC del 95%, 1,10 a 1,84; P = 0,007).

Como conclusión podríamos establecer que en la práctica fuera de nuestro medio existen diferentes terapéuticas en prevención secundaria además del rivaroxaban, como ser ezetimibe, inhibidores de PCSK9 e inhibidores de SGLT2, inclusive una forma purificada de aceite de omega-3, ácido eicosapentaenoico, en dosis alta, en pacientes con hipertrigliceridemia que tenían enfermedad cardiovascular o diabetes y un factor de riesgo adicional, ha demostrado beneficio significativo, según los resultados finales del estudio REDUCE-IT

En principio se tiene que elegir dónde hacer foco y esto dependerá de la situación particular de cada paciente, si hay mal control glucémico evaluar un inhibidor de SGLT2 o GLP- 1 agonista, si en cambio no se logra el objetivo de LDL, agregar ezetimibe o un inhibidor de PCSK9, próximamente si no se logran los objetivos de triglicéridos agregar icosapentetil, todo lo anterior además del control de la presión arterial, peso y actividad física.

En nuestro medio alguno de los apartados anteriores es difícil de cumplir, de todas maneras, creo que en pacientes con eventos vasculares periféricos recientes, en pacientes con enfermedad vascular con más de un territorio y que no requieran doble antiagregacion o en quienes existen eventos vasculares recurrentes en especial en la población diabética el rivaroxabán tendría que estar en el lugar que la evidencia lo coloca, siempre evaluando el riesgo de sangrado.

**Referencias:**

Timmis A, Townsend N, Gale C y col. Sociedad Europea de Cardiología: estadísticas de enfermedades cardiovasculares 2017. Eur Heart J. 2018; 39 : 508-79.

INDEC base de datos del MS y del INDEC, según clasificación CIE-10. 2016

Bhatt DL, Flather MD, Hacke W et al. Pacientes con infarto de miocardio previo, accidente cerebrovascular o enfermedad arterial periférica sintomática en el ensayo CHARISMA. J Am Coll Cardiol. 2007; 49 : 1982–8.

Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M et al. Uso a largo plazo de ticagrelor en pacientes con infarto de miocardio previo. N Engl J Med. 2015; 372 : 1791–800.

Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD et al. Warfarina más aspirina después de infarto de miocardio o síndrome coronario agudo: metaanálisis con estimaciones de riesgo y beneficio. Ann Intern Med. 2005; 143 : 241–50.

Chiarito M, Cao D, Cannata F et al. Anticoagulantes orales directos además de la terapia antiplaquetaria para la prevención secundaria después de síndromes coronarios agudos. Una revisión sistemática y metaanálisis. JAMA Cardiol. 2018; 3 : 234–41.

Hara T, Fukuda D, Tanaka K et al. El rivaroxabán, un nuevo anticoagulante oral, atenúa la progresión de la placa aterosclerótica y la desestabilización en ratones con deficiencia de ApoE. La aterosclerosis. 2015; 242 : 639-46.

Álvarez E, Paradela-Dobarro B, Raposeiras-Roubín S et al. Efectos protectores, reparadores y fibrinolíticos del rivaroxabán sobre el endotelio vascular. Br J Clin Pharmacol. 2018; 84 : 280–91.

Wu TC, Chan JS, Lee CY y col. El rivaroxabán, un inhibidor del factor Xa, mejora la neovascularización en la extremidad posterior isquémica de ratones diabéticos inducidos por estreptozotocina. Cardiovasc Diabetol. 2015; 14 : 81.

Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E y col. Edoxabán versus warfarina en pacientes con fibrilación auricular. N Engl J Med. 2013; 369 : 2093-104.

Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S y col. Dabigatrán frente a la warfarina en pacientes con fibrilación auricular. N Engl J Med. 2009; 361 : 1139-1151.

Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD et al. Rivaroxabán en pacientes con un síndrome coronario agudo reciente. N Engl J Med. 2012; 366 : 9-19.

J.W. Eikelboom, S.J. Connolly, J. Bosch, et al. Rivaroxaban con o sin aspirina en enfermedad cardiovascular estable New Engl J Med., 377 (2017), pp. 1319-1330

Marc P. Bonaca , Rivaroxaban en enfermedad vascular periférica [May 21, 2020](https://www.nejm.org/toc/nejm/382/21?query=article_issue_link) N Engl J Med 2020; 382:1994-2004

Deepak L. Bhatt, MD, MPH Rol de la combinación antiplaquetario mas teraspia anticoagulante en diabéticos con enfermedad cardiovascular, análisis del COMPASS Trial Circulation Volume 141, Issue 23, 9 June 2020;, Pages 1841-1854