

## USO DE ANTICOAGULANTES PARENTERALES EN PACIENTES CON SÍNDROMES CORONARIOS

JUAN P. COSTABEL<sup>1</sup>, ERNESTO DURONTO<sup>2</sup>, JAVIER GUETTA<sup>3</sup>, JOSÉ CERESSETTO<sup>4</sup>,  
FERNANDO GUARDIANI<sup>5</sup>, JUAN P. FESCINA<sup>1</sup>, GASTÓN PROCOPIO<sup>2</sup>, MARCELO CASEY<sup>6</sup>,  
CLAUDIO HIGA<sup>7</sup>, RICARDO VILLAREAL<sup>8</sup>, JOSÉ BONORINO<sup>9</sup>, PABLO LAMELAS<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Cardiología, Instituto Cardiovascular de Buenos Aires (ICBA), <sup>2</sup>Servicio de Cardiología, Fundación Favalaro, <sup>3</sup>Servicio de Cardiología, Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas Norberto Quirno (CEMIC), <sup>4</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Británico, <sup>5</sup>Servicio de Cardiología, Clínica Olivos, <sup>6</sup>Servicio de Cardiología, FLENI, <sup>7</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Alemán, <sup>8</sup>Servicio de Cardiología, Sanatorio Güemes, <sup>9</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Austral, Buenos Aires, Argentina

**Dirección postal:** Juan Pablo Costabel, Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, Blanco Encalada 1543, 1428 Buenos Aires, Argentina

**E-mail:** jpcostabel@icba.com.ar

**Recibido:** 13-VII-2023

**Aceptado:** 8-IX-2023

### Resumen

El tratamiento anticoagulante, en conjunto con la anti agregación, cumple un rol de suma importancia en el tratamiento de los síndromes coronarios agudos. Su uso está asociado a reducción de nuevos eventos isquémicos, trombosis del stent e incluso menor mortalidad. No obstante, en la práctica clínica existe una gran heterogeneidad en su utilización, llevando a resultados subóptimos en el tratamiento.

Este trabajo ofrece una revisión narrativa sobre el uso de anticoagulantes parenterales en pacientes con síndromes coronarios agudos, dependiendo del escenario clínico, así como también de la estrategia de revascularización implementada y el riesgo hemorrágico.

Se abordan los diferentes esquemas anticoagulantes disponibles en síndromes coronarios agudos con y sin elevación del segmento ST, basados en la evidencia actualizada hasta la fecha.

Finalmente, se desarrollan herramientas para la estratificación del riesgo de sangrado y su manejo terapéutico.

**Palabras clave:** anticoagulación, síndrome coronario agudo, sangrado, heparinas, bivalirudina, fondaparinux

### Abstract

*Use of parenteral anticoagulants in patients with coronary syndromes*

Anticoagulant treatment, together with antiplatelet therapy, plays an important role in the treatment of acute coronary syndromes. Its use is associated with a reduction in new ischemic events, stent thrombosis, and lower mortality.

However, in clinical practice there is great heterogeneity in its use, leading to suboptimal results in treatment.

This paper conducts a narrative review on the use of parenteral anticoagulants in patients with acute coronary syndromes, depending on the clinical scenario, as well as the revascularization strategy used and the bleeding risk.

The different anticoagulant schemes available in acute coronary syndromes with and without segment ST elevation are addressed, based on the updated evidence.

Finally, evidence-based strategies for risk stratification for bleeding and therapeutic management are developed.

**Key words:** anticoagulation, acute coronary syndrome, bleeding, heparin, bivalirudin, fondaparinux

**PUNTOS CLAVE**

- El tratamiento anticoagulante es un pilar fundamental en el abordaje de los síndromes coronarios agudos.
- La elección del tipo de tratamiento anticoagulante y su duración debe ser basada en el tipo de síndrome coronario agudo, la estrategia de revascularización empleada y el balance entre el riesgo isquémico-hemorrágico.
- La estratificación del riesgo hemorrágico y el manejo del sangrado agudo son herramientas sumamente útiles en la práctica clínica diaria.

El tratamiento antitrombótico en los síndromes coronarios agudos (SCA) con y sin intervención coronaria percutánea, constituye la piedra fundamental para la prevención de la recurrencia isquémica, fisiopatológicamente asociada a la progresión del fenómeno trombótico.

En los últimos años se ha publicado mucha información respecto al tratamiento antiplaquetario, sus combinaciones y su duración. Sin embargo, poco se ha escrito sobre el tratamiento anticoagulante, fundamental para la estabilización inicial de estos pacientes en la fase hospitalaria. En la práctica diaria el tipo de tratamiento anticoagulante y su duración dependerán de: el tipo de SCA, los riesgos isquémicos y hemorrágicos, y la necesidad de intervención coronaria; lo que establece múltiples escenarios de tratamiento a analizar y conforman el objetivo de la presente revisión bibliográfica.

### **Síndrome coronario agudo con supradesnivel del ST**

#### ***Pacientes que reciben trombolíticos***

La utilización de anticoagulación en el contexto de la terapia de reperfusión con trombolíticos se basa fisiopatológicamente en el beneficio potencial sobre la progresión y disolución del trombo, antes y después de la administración de estos últimos con el objetivo de reducir el riesgo de reoclusión coronaria.

La generación de trombina en la cascada de la coagulación es un paso fundamental en la

formación de coágulos de fibrina, junto con la activación plaquetaria. La disponibilidad local de trombina aumenta paradójicamente por la acción de agentes fibrinolíticos, al liberar la trombina activa que está atrapada en la malla de fibrina. Enzimáticamente activa, la trombina juega un papel clave en la reoclusión después de una reperfusión coronaria exitosa, proporcionando la justificación para la terapia anticoagulante como tratamiento adyuvante en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMGEST) que hayan recibido fibrinolíticos<sup>1-3</sup>.

Esta hipótesis ha sido comprobada con trabajos (Tabla 1) que mostraron reducción de la carga trombótica con la anticoagulación y mayor permeabilidad de la arteria responsable del infarto horas o días después de la terapia fibrinolítica inicial, con una reducción del riesgo de reoclusión del vaso expresado como angina postinfarto o reinfarto. Todo este beneficio debió balancearse frente al aumento del riesgo hemorrágico que ya de por sí, producen los fibrinolíticos.

#### ***Heparina no fraccionada***

En un estudio piloto publicado por Bleich y col., 84 pacientes fueron tratados dentro de las 6 horas posteriores al inicio del infarto agudo de miocardio (media de 2.7 horas) con la dosis estándar de 100 mg de rt-PA durante 3 horas<sup>4</sup>. Cuarenta y dos pacientes fueron aleatorizados para recibir anticoagulación con HNF intravenosa (IV) inmediata adicional (5000 U de bolo IV seguido de 1000 U/hora ajustado a un tiempo de coagulación activado (TCA) de 1.5 a 2.0 veces el control) mientras que 42 pacientes recibieron rt-PA solo. La angiografía coronaria realizada el día 3 (48 a 72 horas, media 57) después de la terapia con rt-PA reveló tasas de permeabilidad de la arteria del infarto del 71 y el 43% en pacientes anticoagulados y del grupo control, respectivamente ( $p = 0.015$ ). El sangrado leve, moderado y grave ocurrió en el 52, 10 y 2% del grupo anticoagulado, respectivamente y en el 34, 2 y 0% de los pacientes del grupo control, respectivamente ( $p = 0.006$ ), a expensas de un aumento del sangrado leve. Estos datos indican que después de la terapia con rt-PA, la administración de heparina no fraccionada (HNF) se asocia con tasas de permeabilidad coronaria sustancialmente más

**Tabla 1** | Anticoagulación en pacientes con síndrome coronario agudo con supradesnivel del segmento ST que reciben trombolíticos

Estudio	Año	N de pacientes	Estrategia realizada	Objetivo primario	Resultado	Particularidades
Bleich y col <sup>4</sup>	1990	84	Rt-PA 100 mg IV vs. Rt PA 100 mg + HNF IV	Tasa permeabilidad arteria culpable	43 vs. 71% al 3er día (p = 0.015)	
GUSTO1 <sup>5</sup>	1993	41 021	ETK + HNF SC vs. ETK + HNF IV vs. Rt-PA + HNF IV vs. Rt-PA + ETK + HNF IV	Mortalidad por todas las causas a los 30 días	7.2% vs. 7.4% vs. 6.3% vs. 7% (p = 0.001)	
ASSENT3 <sup>6</sup>	2001	6095	HNF IV dosis alta +TNK dosis plena vs. HNF IV dosis baja + abxicimab +TNK mitad dosis vs. enoxaparina + TNK dosis plena	Mortalidad por todas las causas a los 30 días, re-infarto intra-hospitalario o isquemia refractaria	15.4% vs. 11.1% vs. 11.4% (p = 0.001)	Mortalidad a los 30 días más baja con enoxaparina (5.4% vs. 6% y 6.4%)
EXTRAC TIMI-25 <sup>7</sup>	2006	20 506	Trombolíticos + enoxaparina IV hasta el alta o máximo 8 días vs. trombolíticos + HNF IV por 48h	Mortalidad por todas las causas a los 30 días o IAM No fatal recurrente a los 30 días	9.9% vs. 12% (p < 0.001)	Aumento del sangrado mayor TIMI con enoxaparina (2.1% vs. 1.4% p < 0.001)
CREATE <sup>10</sup>	2005	15 570	reviparine SC por 7 días vs. placebo	Mortalidad por todas las causas, IAM no fatal o accidente cerebrovascular a los 7 y 30 días	11.8% vs. 13.6% a los 30 días (p = 0.001)	Droga no disponible en Argentina hasta la fecha
OASIS-6 <sup>8</sup>	2006	12 092	Estrato 1: fondaparinux SC vs. placebo Estrato 2: fondaparinux SC hasta el alta o día 8 vs. HNF IV por 48h	Mortalidad por todas las causas o re-infarto a los 30 días	fondaparinux 9.7% vs. placebo o HNF 11.2% (p = 0.008)	
HERO <sup>29</sup>	2001	17 073	ETK + bivalirudina IV por 48 h vs. ETK +HNF IV	Mortalidad por todas las causas a los 30 días	10.8% vs. 10.9% (p = 0.85)	Droga segura en pacientes con trombocitopenia inducida por heparina

ETK: estreptoquinasa; HNF: heparina no fraccionada; IAM: infarto agudo de miocardio; IV: vía intravenosa; Rt-PA: activador tisular del plasminogeno; SC: vía subcutánea; TNK: tenecteplase

altas 3 días después de la fibrinólisis, con mayor incidencia de complicaciones hemorrágicas menores, en pacientes con IAMCEST.

El estudio GUSTO 1 incluyó 41 021 pacientes que se aleatorizaron a 4 grupos, grupo 1: estreptoquinasa más HNF en dosis fija de 12 500 UI subcutánea (sc) cada 12 h; grupo 2: estreptoquinasa más HNF IV; grupo 3: activador tisular del plasminógeno más HNF IV con un KPTT objetivo 1.5 veces el normal; y grupo 4: activador tisular del plasminógeno más estreptoquinasa y HNF IV. La mortalidad fue del 7.2% para el grupo 1; 7.4% para el grupo 2; 6.3% para el grupo 3; y 7.0% para el grupo 4. La combinación de t-PA y HNF en infusión por al menos 48 h mostró haber tenido el mejor balance de eficacia y seguridad<sup>5</sup>.

En otros trabajos en los cuales se aleatorizaron pacientes para continuar con HNF o interrumpirla, no se pudo evidenciar beneficios con la prolongación del tratamiento más allá de las 48 h.

### **Heparinas de bajo peso molecular**

El estudio ASSENT 3 fue un ensayo clínico aleatorizado y controlado que comparó la eficacia y seguridad de dos regímenes de anticoagulación diferentes en combinación con la terapia trombolítica con tenecteplase (TNK) en pacientes con infarto agudo de miocardio<sup>6</sup>. El estudio se llevó a cabo entre 2000 y 2002 y se incluyó a más de 6000 pacientes de 363 centros de todo el mundo. Los pacientes se dividieron en tres grupos de tratamiento: uno recibió heparina no fraccionada (HNF) con bolo intravenosa (IV) de 60 U/kg (máximo 4000 U) seguido de 12 U/kg/h (máximo 1000 U/h) con objetivo de KPTT 50 a 70 seg. y con dosis completa de TNK; otro HNF en dosis bajas (bolo IV de 40 U/kg, máximo 3000 U, seguido de una infusión de 7 U/kg/h (máximo 800 U/h) con un objetivo de KPTT entre 50 a 70 seg) junto con abciximab y TNK a mitad de dosis; y el otro recibió enoxaparina (bolo de 30mg IV seguido de 1 mg / kg cada 12 h) como anticoagulante en combinación con TNK a dosis plena. El objetivo primario del estudio fue evaluar la mortalidad por todas las causas a los 30 días después del inicio del tratamiento. Los resultados del estudio mostraron una reducción de la tasa de eventos isquémicos en las ramas enoxa-

parina y abciximab combinado con HNF en dosis bajas frente a HNF en dosis convencional. Entre los pacientes mayores de 75 años, el compuesto de eficacia y seguridad fue peor en el grupo de abciximab en comparación con el grupo de HNF: 36.9% versus 28% ( $p = 0.001$ ), pero no en el grupo de enoxaparina (25.5%). Asimismo, entre los diabéticos, el riesgo del punto final primario compuesto de eficacia y seguridad fue mayor en el grupo de abciximab en relación con el grupo de HNF: 22.3 % frente a 16.5%,  $p = 0.0007$ , pero no en el grupo de enoxaparina (13.9%). Las tasas de hemorragia mayor aumentaron en el grupo de abciximab en relación con el grupo de HNF (4.3% frente a 2.2%,  $p = 0.0002$ ), pero no aumentaron significativamente en el grupo de enoxaparina (3.0%,  $p =$  no significativa frente a heparina). La mortalidad a los 30 días fue más baja en el grupo de enoxaparina (5.4%).

El estudio EXTRACT-TIMI 25 publicado en el año 2006, incluyó 20 506 pacientes con IAMCEST o nuevo bloqueo de rama izquierda<sup>7</sup>. Los pacientes recibieron tratamiento de reperfusión con trombolíticos asociado a dosis anticoagulante de HNF por 48 h o enoxaparina con un promedio de uso de 7 días (4.5-7.5 días) o hasta el alta. La hipótesis era que la seguridad de la enoxaparina favorecería su uso prolongado. La utilización de enoxaparina demostró reducción de la mortalidad y del infarto de miocardio en un 17% (9.9% vs. 12%;  $p < 0.001$ ), con un aumento del sangrado mayor 2.1% vs. 1.4% pero sin aumento significativo del sangrado intracraneal (el tratamiento con enoxaparina tuvo una mediana de duración de 7 días vs. 2 días en HNF).

El beneficio de la heparina de bajo peso molecular (HBPM) sobre la HNF podría explicarse, en parte, por su mayor tasa de inhibición de los factores Xa y IIa que es 4:1 comparado con la HNF que es 1:1. La inhibición de una sola molécula de factor Xa inhibe la producción aguas abajo de muchas moléculas de trombina (por actuar en una etapa más temprana en la cascada de la coagulación). Por otro lado, la mayor estabilidad en cuanto a efecto terapéutico y la menor inhibición sobre las plaquetas parece justificar el menor riesgo hemorrágico y de esta manera obtener beneficio con la prolongación del tratamiento más allá de las primeras 48 h, hecho que no se ha evidenciado con el uso de HNF.

### Fondaparinux

Este pentasacárido es muy específico, solo tiene actividad anti Xa y no posee efectos sobre el factor IIa. El estudio OASIS 6 publicado en el 2006, incluyó 12 092 pacientes con IAMCEST o nuevo bloqueo de rama izquierda<sup>8</sup>. Los pacientes recibieron tratamiento de reperfusión con trombolíticos y se dividieron en 2 estratos. Estrato 1: los pacientes eran aleatorizados a recibir 2,5 mg/día de fondaparinux por vía subcutánea (SC) vs. placebo (5658 pacientes). Estrato 2: los pacientes eran aleatorizados a bolo IV de fondaparinux 2.5 mg seguido de 2.5 mg SC/día hasta el día 8 o el alta (lo que ocurra primero) vs. HNF por 48 h. Estos estratos se dividían de acuerdo a la consideración del médico tratante sobre la necesidad de HNF. La muerte o el reinfarto a los 30 días se redujo significativamente de 11.2% en el grupo de control a 9.7% en el grupo de fondaparinux (HR 0.86: IC95%: 0.77-0.96,  $p = 0.008$ ), con una reducción significativa de la mortalidad a los 30 días (7.8% vs. 8.9%,  $p = 0.03$ ) explicada por la reducción de la muerte cardíaca. Estos beneficios se observaron a los 9 días y al final del estudio. No hubo heterogeneidad de los efectos de fondaparinux en los 2 estratos según el uso de HNF. Sin embargo, se evidenció una interacción significativa, con aparente menor beneficio en aquellos que se sometieron a angioplastia primaria. Desde el punto de vista de la seguridad, se halló una tendencia no significativa a menor sangrado grave en fondaparinux (1% vs. 1.3%) con significancia estadística en la tasa de sangrado fatal.

### Bivalirudina

El estudio HERO-2 aleatorizó 17 073 pacientes con IAMCEST a recibir bivalirudina o HNF asociada a estreptoquinasa<sup>9</sup>. Los pacientes recibieron un bolo, seguido de infusión IV de bivalirudina durante 48 horas ( $n = 8516$ ), o HNF ( $n = 8557$ ), junto con una dosis estándar de 1.5 millones de unidades de estreptoquinasa. El punto final primario fue mortalidad a los 30 días. Los puntos finales secundarios incluyeron reinfarto dentro de las 96 horas y sangrado. A los 30 días, la mortalidad fue 10.8% en el grupo de bivalirudina y 10.9% en el grupo HNF ( $p = 0.85$ ). Se halló menos reinfarto dentro de las 96 h en el grupo de bivalirudina que en el grupo de HNF (0.70 [0.56-

0.87];  $p = 0.001$ ). Se produjo hemorragia grave en 58 pacientes (0.7%) del grupo bivalirudina frente a 40 pacientes (0.5%) del grupo HNF ( $p = 0.07$ ), y se produjo hemorragia intracerebral en 47 (0.6%) y 32 (0.4 %), respectivamente ( $p = 0.09$ ). Las tasas de sangrado moderado y leve fueron significativamente más altas en el grupo bivalirudina comparadas con el grupo de HNF ( $p < 0.0001$ ). Es importante recordar que la droga ha demostrado ser fisiopatológicamente segura en pacientes con trombocitopenia inducida por heparina. Esta droga no está disponible en nuestro medio al momento de la publicación de este trabajo.

En la Tabla 2 se muestran las dosis recomendadas para el tratamiento anticoagulante como coadyuvante a los fibrinolíticos.

### Conclusiones

- En los pacientes que solo reciben terapia fibrinolítica, la utilización de enoxaparina o fondaparinux sería beneficiosa mientras dure la hospitalización o hasta 8 días.

- En los pacientes tratados con estrategia farmacoinvasiva dentro de las 3 a 24 h, la evidencia parece respaldar el beneficio en primer lugar de enoxaparina y en segundo lugar de la HNF y fondaparinux.

- En pacientes que recibieron tratamiento fibrinolítico y se realizará la cinecoronariografía de forma diferida (mayor a 48 h), las opciones de fondaparinux o enoxaparina son convenientes desde el punto de vista de seguridad, eficacia y practicidad hasta la angioplastia.

- En pacientes en los cuales no se ha indicado terapia de reperfusión, el fondaparinux o la enoxaparina parecen ser estrategias beneficiosas hasta la revascularización o mientras dure la internación y hasta no más de 8 días.

- En el caso de utilizar fibrinolíticos fibrinoespecíficos, el inicio de la anticoagulación impresiona ser beneficiosa cuando se lleva a cabo de manera conjunta. Mientras que en el caso de los no fibrinoespecíficos se sugiere postergar el inicio de la anticoagulación una vez que mejoren los niveles de fibrinógeno ( $>100$  mg/dl) y/o KPTT.

### Pacientes que reciben angioplastia primaria

La anticoagulación durante la intervención coronaria percutánea (ICP) primaria para el IA-



**Tabla 2** | Dosis de anticoagulantes como tratamiento coadyuvante al fibrinolítico

Heparina no fraccionada	Bolo IV de 60 UI/Kg con un máximo de 4000 UI seguido de infusión IV de 12 UI/kg con un máximo de 1000 UI horas durante 48-72 h. El objetivo es un KPTT entre 50 y 70 segundos. El objetivo de actividad anti factor Xa se encuentra entre 0.3 y 0.7 UI/ml.
Enoxaparina	Bolo IV de 30 mg, seguido de inyección SC de una dosis de 1 mg/kg cada 12 h para menores de 75 años y sin bolo con una dosis de 0.75 mg/kg cada 12 h para mayores de 75 años. Pacientes con ClCr menor a 30 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> , 1 mg/kg día SC sin bolo y ajuste con niveles de anti Xa. El objetivo de actividad anti Xa se encuentra entre 0.6 y 1.2 UI/ml.
Fondaparinux	Bolo IV de 2.5 mg seguido de 2.5 mg/día por vía SC al día siguiente, por 8 días o hasta el alta hospitalaria. No se recomienda en pacientes con un ClCr menor a 30 ml/min. En caso de utilizar estrategia farmacoinvasiva o angioplastia de rescate se recomienda una dosis adicional de HNF para reducir la trombosis de los catéteres.
Bivalirudina	0.75 mg/kg bolo IV seguido de infusión de 1.75 mg/kg/h hasta 4 h posterior a concluido el procedimiento. Un bolo adicional de 0.3 mg/kg puede ser administrado en caso de que luego de 5 minutos del bolo inicial, el TCA sea < 225 segundos, luego de 5 minutos del bolo inicial. La infusión se reduce a 1.0 mg/kg/h en pacientes con ClCr menor a 30 ml/min, y a 0.25 mg/kg/h para pacientes en diálisis.

ClCr: clearance de creatinina; HNF: heparina no fraccionada; IV: vía intravenosa; SC: vía subcutánea; TCA: tiempo de coagulación activado

MCEST, tradicionalmente ha sido realizada con HNF, en gran parte, debido a la evidencia extrapolada de estudios de angioplastia electiva y de la práctica habitual. La utilización de catéteres aumenta el riesgo de formación de trombos y la anticoagulación es una estrategia que en la práctica demuestra una reducción de los mismos (Tabla 3).

### Heparina no fraccionada

No ha habido ningún ensayo controlado con placebo que evalúe la HNF en ICP primaria, pero existe una gran cantidad de experiencia con este agente, la cual valida su utilización.

### Enoxaparina

El estudio ATOLL, publicado en el año 2011, incluyó 910 pacientes con IAMCEST tratados con ICP primaria, aleatorizados a recibir antes de la misma, un bolo IV de enoxaparina 0,5 mg/kg o HNF en infusión IV<sup>11</sup>. El punto final primario fue un compuesto de muerte a los 30 días, com-

plicaciones del infarto, falla del procedimiento o sangrado mayor. Este se produjo en 126 (28%) pacientes después de la anticoagulación con enoxaparina frente a 155 (34%) pacientes tratados con HNF (RR 0.83, IC95% 0.68-1.01,  $p = 0.06$ ). La incidencia de muerte fue del 4% en el grupo enoxaparina vs. 6% del grupo HNF ( $p = 0.08$ ). Asimismo, no existieron diferencias en las tasas de complicación de infarto de miocardio (4% vs. 6%;  $p = 0.21$ ), y en el sangrado mayor (5% frente a 5%;  $p = 0.79$ ). En el grupo enoxaparina se observó una reducción significativa del punto final secundario principal, compuesto por: muerte, revascularización de urgencia o síndrome coronario agudo (SCA) recurrente a 30 días (7 % frente a 11%, RR 0.59: IC95%: 0.38-0.91,  $p = 0.015$ ). Y de la misma manera, la enoxaparina fue superior en la reducción de los puntos finales secundarios combinados de: muerte, síndrome coronario agudo recurrente, fallo del procedimiento o sangrado mayor (7 % frente a 11%, RR 0.59: IC95%: 0.38-0.91,  $p = 0.015$ ), así como también del

**Tabla 3** | Anticoagulación en pacientes con síndrome coronario con supradesnivel del segmento ST que reciben angioplastia primaria

Estudio	Año	N de pacientes	Estrategia realizada	Objetivo primario	Resultado	Particularidades
ATOLL <sup>11</sup>	2011	910	Bolo IV enoxaparina vs. HNF IV previo a ATC	Mortalidad por todas las causas a los 30 días, complicaciones del infarto, falla del procedimiento o sangrado mayor	28% vs. 34% (p = 0.06)	Incidencia de muerte con enoxaparina del 4% vs. 6% con HNF (p = 0.08)
OASIS-6 <sup>8</sup>	2006	12 092	1890 pacientes fondaparinux previo a ATC vs. 1898 pacientes HNF	Mortalidad por todas las causas o re-infarto a los 30 días	fondaparinux 9.7% vs. placebo o HNF 11.2% (p = 0.008)	Tasa más alta de trombosis del catéter guía y complicaciones coronarias con fondaparinux
HORIZONS AMI <sup>12</sup>	2008	3602	bivalirudina IV vs. HNF IV + inhibidor GP IIb/IIIa	Mortalidad por todas las causas, IAM, necesidad de revascularización del vaso tratado, accidente cerebrovascular o sangrado mayor a los 30 días	9.2% vs. 12.1% (p = 0.005)	Uso de inhibidores GP IIb/IIIa significativamente más bajo en comparación a HORIZONS AMI
HEAT PPCI <sup>13</sup>	2014	1829	bivalirudina IV vs. HNF IV	Mortalidad por todas las causas, accidente cerebrovascular, re-infarto o revascularización no planificada lesión diana a los 30 días	8.7% vs. 5.7% (p = 0.01)	Uso de inhibidores GP IIb/IIIa significativamente más bajo en comparación a HORIZONS AMI
BRIGHT-4 <sup>14</sup>	2022	6016	bivalirudina IV posterior a ATC vs. HNF IV	Mortalidad por todas las causas o sangrado BARC 3-5 a los 30 días	3.06% vs. 4.39% (p = .007)	

ATC: angioplastia coronaria; BARC: bleeding academic research consortium; GP: glicoproteína; HNF: heparina no fraccionada; IAM: infarto agudo de miocardio; IV: vía intravenosa

combinado de: muerte, infarto de miocardio recurrente o revascularización urgente (5% frente a 8%; p = 0.04). No hubo diferencias en las tasas de sangrado.

### Fondaparinux

En el estudio OASIS 6, 1898 pacientes asignados a recibir HNF y 1890 pacientes asignados para recibir fondaparinux se sometieron a ICP

primaria<sup>8</sup>. Todos los pacientes en el grupo control recibieron HNF durante el procedimiento (por protocolo) comparado con un 20.8% en el grupo fondaparinux. La tasa de muerte e infarto de miocardio (IAM) no difirieron significativamente entre los 2 grupos a los 30 días (93 HNF vs 114 fondaparinux, respectivamente). Las tasas de hemorragias graves también fueron similares (9 vs. 16). Sin embargo, hubo una tasa más alta

de trombosis del catéter guía (0 vs. 22;  $P = 0.001$ ) y más complicaciones coronarias (oclusión aguda de la arteria coronaria, imagen angiográfica de trombo nuevo, trombo en el catéter, fenómeno de no reflow, disección o perforación; 225 contra 270;  $p = 0.04$ ) en el grupo fondaparinux. Entre los 496 pacientes que recibieron HNF antes de la ICP primaria, estas diferencias no se observaron, porque las tasas de muerte o reinfarto a los 30 días (9 controles vs. 8 fondaparinux), complicaciones coronarias (24 vs. 24), trombosis de catéter (0 vs. 2), y sangrado grave (1 vs. 4) fueron similares. Aunque la experiencia total con uso combinado de HNF y fondaparinux es relativamente modesta en este ensayo, es consistente con datos similares del estudio OASIS-5 y por este motivo se recomienda enfáticamente el uso de HNF con fondaparinux durante la ICP, para reducir el riesgo de trombosis del catéter y complicaciones relacionadas. En estos casos, se recomienda la administración de un bolo IV de HNF de 50 U/kg al momento de la cinecoronariografía (CCG). Esta recomendación se basa también, en los hallazgos del estudio FUTURA/OASIS 8 (*Fondaparinux with Unfractionated Heparin During Revascularization in Acute Coronary Syndromes*) que comparó la utilización de dosis bajas de HNF (50 U/kg) vs. dosis estándar (85 U/kg) en pacientes con síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST (SCASEST), sin observar diferencias en las tasas de sangrado o trombosis del catéter periprocedimiento.

### Bivalirudina

Los ensayos aleatorizados previos con bivalirudina frente a HNF en pacientes con IAMCEST sometidos a una ICP primaria han informado resultados contradictorios, probablemente debido al tratamiento con diferentes regímenes farmacológicos.

El estudio HORIZONS AMI se publicó en 2008 y tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de la bivalirudina en comparación con la HNF en pacientes con síndromes coronarios agudos sometidos a ICP primaria<sup>12</sup>. Los puntos finales primarios del estudio incluyeron una combinación de eventos cardiovasculares mayores, como la muerte, el infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o la necesidad de revascularización del vaso tratado, a los 30 días de seguimiento. Los puntos finales secundarios

incluyeron la tasa de sangrado mayor a los 30 días, la necesidad de transfusión sanguínea, la duración de la estancia hospitalaria y la incidencia de trombosis del stent. Sobre un total de 3602 pacientes que se presentaron dentro de las 12 horas posteriores al inicio de los síntomas y que se sometieron a una ICP primaria, fueron aleatorizados a recibir HNF más un inhibidor de la glicoproteína IIb/IIIa o a tratamiento con bivalirudina sola. La anticoagulación con bivalirudina sola, en comparación con HNF más inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa, resultó en una disminución de los eventos clínicos adversos netos a los 30 días (9.2% frente a 12.1%; HR 0.76: IC95%: 0.63-0.92;  $p = 0.005$ ), debido a una menor tasa de hemorragia mayor (4.9 % frente a 8.3%; HR 0.60: IC95%: 0.46-0.77;  $p < 0.001$ ). Hubo un mayor riesgo de trombosis aguda del stent dentro de las 24 horas en el grupo de bivalirudina, pero no hubo un aumento significativo a los 30 días. El tratamiento con bivalirudina sola, resultó en tasas significativamente más bajas de muerte por causas cardíacas (1.8% frente a 2.9%; HR 0.62: IC95%: 0.40 a 0.95;  $p = 0.03$ ) y muerte por todas las causas (2.1% frente a 3.1%; HR 0.66: IC95%: 0.44 a 1.00;  $p = 0.047$ ) a 30 días.

El estudio HEAT PPCI se llevó a cabo entre 2012 y 2013, y los pacientes con IAMCEST sometidos a ICP primaria fueron aleatorizados a HNF (70 U/kg) o bivalirudina (bolo de 0.75 mg/kg; infusión de 1.75 mg/kg por hora). Los pacientes fueron seguidos durante 28 días<sup>13</sup>. El resultado primario de eficacia fue una combinación de mortalidad por todas las causas, accidente cerebrovascular, reinfarto o revascularización no planificada de la lesión diana. El principal resultado de seguridad fue la incidencia de hemorragia mayor BARC 3-5. El resultado primario de eficacia ocurrió en 8.7% del grupo bivalirudina y 5.7% del grupo de HNF (HR 1.52: IC95%: 1.09-2.13;  $p = 0.01$ ). El resultado primario de seguridad ocurrió en 3.5% del grupo de bivalirudina y 3.1% del grupo de HNF ( $p = 0.59$ ). En este estudio la tasa de utilización de inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa fue del 14%, significativamente más baja que en HORIZONS. Se detectaron diferencias significativas a favor de HNF en las tasas de reinfarto (2.7% vs. 0.9%), y trombosis del stent (3.4% vs. 0.9%).

El estudio BRIGHT-4<sup>14</sup> se publicó a fines de 2022. Fue un ensayo controlado, aleatorizado,



abierto, realizado en 87 centros clínicos, en 63 ciudades de China, que incluyó 6016 pacientes y que comparó una infusión durante 2-4 h de bivalirudina a dosis alta vs. HNF, luego de ICP primaria por vía radial en pacientes con IAMCEST dentro de las 48 h posteriores al inicio de los síntomas que no habían recibido tratamiento fibrinolítico previo, anticoagulantes o inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa. El punto final primario fue un combinado de mortalidad por todas las causas o sangrado BARC 3-5 a los 30 días. En comparación con la monoterapia con HNF, la bivalirudina redujo la tasa del punto final primario a 30 días (4.39% en el grupo de HNF frente a 3.06% en el grupo de bivalirudina; (HR 0.69: IC95%: 0.53-0.91,  $p = 0.007$ ). La mortalidad por todas las causas dentro de los 30 días se produjo en 3.92% de los pacientes asignados a HNF y en 2.96% de los pacientes asignados a bivalirudina (HR 0.75: IC95%: 0.57-0.99;  $p = 0.042$ ). El sangrado tipo BARC 3-5, ocurrió en 0.80% de los pacientes asignados a HNF y en 0.17% de los pacientes asignados a bivalirudina (HR 0.21: IC95%: 0.08-0.54;  $p = 0.0014$ ). No hubo diferencias significativas en las tasas de reinfarto, accidente cerebrovascular o revascularización del vaso culpable a los 30 días entre ambos grupos. Dentro de los 30 días, se produjo trombosis del stent en 11 (0.37%)

de los pacientes asignados a bivalirudina y en 33 (1.10%) de los pacientes asignados a HNF ( $p = 0.0015$ ).

## Conclusiones

- En pacientes tratados con angioplastia primaria, la utilización de HNF parece ser segura y eficaz.

- La enoxaparina cuenta con evidencia suficiente para ser una opción razonable, aunque no impresiona ser superior a la HNF.

La bivalirudina mostró mayor seguridad y eficacia que la HNF cuando se la utiliza en infusión durante 2-4 horas posteriores al procedimiento, para reducir eventos trombóticos. Debido a su alto costo, podría ser una opción para pacientes con alto riesgo hemorrágico o con trombocitopenia inducida por heparina.

En la Tabla 4 se observan las dosis recomendadas para el tratamiento anticoagulante durante la angioplastia primaria.

## Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

En los síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST, la utilización de anticoagulantes aporta un beneficio comprobado (Tabla 5), adicional al tratamiento antiagregan-

**Tabla 4** | Dosis de anticoagulantes durante la angioplastia primaria

Heparina no fraccionada	Bolo de 70-100 UI/kg IV. En caso de prolongación del procedimiento podría ser beneficioso buscar un TCA objetivo de 250-350 seg. Reducir la dosis a 50-70 UI/kg IV cuando se utilizan inhibidores IIb/IIIa con un TCA objetivo de 200-250 seg.
Enoxaparina	Bolo de 0.5 mg/kg IV.
Fondaparinux	Bolo IV de 5 mg. Bolo IV de 2.5 mg en caso de recibir inhibidores GP IIb/IIIa. Utilizar bolo de HNF de 50-85 UI/kg durante el procedimiento para reducir trombosis de catéteres. No se recomienda en pacientes con un ClCr menor a 30 ml/min.
Bivalirudina	0.75 mg/kg bolo IV seguido de infusión de 1.75 mg/kg/h hasta 4 h posteriores luego de concluido el procedimiento. Un bolo adicional de 0.3 mg/kg puede ser administrado en caso de que el TCA sea <225 seg luego de 5 minutos del bolo inicial. La infusión se reduce a 1 mg/kg/h en pacientes con ClCr <30 mL/min, y a 0.25 mg/kg/h en pacientes en diálisis.

ClCr: clearance de creatinina; HNF: heparina no fraccionada; IV: vía intravenosa; TCA: tiempo de coagulación activado

**Tabla 5** | Anticoagulación en pacientes con síndrome coronario sin elevación del segmento ST

Estudio	Año	N de pacientes	Estrategia realizada	Objetivo primario	Resultado	Particularidades
ATACS <sup>16</sup>	1994	214	aspirina +HNF IV vs. aspirina	Mortalidad por todas las causas, angina recurrente o infarto de miocardio a los 14 días	10.5% vs. 27% (p = 0.004)	
ESSENCE <sup>18</sup>	1997	3171	enoxaparina SC vs. HNF IV >48 h hasta un máximo de 8 días.	Mortalidad por todas las causas, infarto de miocardio o angina recurrente con cambios electrocardiográficos o intervención urgente a los 14 y 30 días	16.6% vs 19.8% (p = 0.019) a los 7 días. 19.8% vs 23.3% (p = 0.016) a los 30 días	
TIMI 11B <sup>19</sup>	1998	3910	enoxaparina SC en fase aguda y ambulatoria vs. HNF IV por >3 días + placebo	Mortalidad por todas las causas, infarto de miocardio no fatal o revascularización urgente a los 8 y 43 días.	12.4% vs. 14.5% (p = 0.048) a los 8 días. 17.3% vs. 19.7% (p = 0.048) a los 43 días	
SYNERGY <sup>21</sup>	2004	10 027 IAMSEST de alto riesgo	enoxaparina SC vs. HNF IV	Mortalidad por todas las causas, infarto de miocardio no fatal a los 30 días	14% vs. 14.5%	Se observó un aumento estadísticamente significativo en sangrado TIMI mayor con enoxaparina (9.1% vs. 7.6% p = 0.008)
ASPIRE <sup>22</sup>	2005	350	fondaparinux 2.5 mg IV vs. fondaparinux 5 mg IV vs. HNF IV	Sangrado mayor y menor posterior a 48 horas de ATC	6.4% grupo fondaparinux vs. 7.7% HNF (p = 0.61)	
OASIS-5 <sup>23</sup>	2006	20 078	fondaparinux SC vs. enoxaparina hasta el alta o máximo 8 días	Mortalidad por todas las causas, infarto de miocardio o isquemia refractaria a los 9 días (No inferioridad)	5.8% vs. 5.7%	Tasa más alta de trombosis del catéter guía y complicaciones
FUTURA/OASIS 8 <sup>24</sup>	2010	3235 IAMSEST de alto riesgo	HNF IV dosis bajas vs. HNF IV dosis estándar en pacientes tratados con fondaparinux	Sangrado mayor, sangrado menor o complicaciones en el sitio de acceso vascular	4.7% vs. 5.8% (p = 0.27)	
REPLACE-2 <sup>26</sup>	2003	6010 IAMSEST de alto riesgo	bivalirudina vs. HNF + inhibidor GP IIb/IIIa	Mortalidad por todas las causas, infarto de miocardio, nueva revascularización urgente o hemorragia mayor intrahospitalaria a los 30 días	9.2% vs. 10% (p = 0.32)	
ACUITY <sup>27</sup>	2006	13 819 IAMSEST moderado a alto riesgo	HNF o enoxaparina + inhibidor GP IIb/IIIa vs. bivalirudina + inhibidor GP IIb/IIIa vs. bivalirudina	Mortalidad por todas las causas, infarto de miocardio, nueva revascularización urgente, hemorragia mayor o evento clínico neto a los 30 días	7.3% vs. 7.7% vs. 7.8% (p = 0.32)	

ATC: angioplastia coronaria; GP: glicoproteína; HNF: heparina no fraccionada; IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST; IV: vía intravenosa; SC: vía subcutánea

te plaquetario. La elección del tipo de anticoagulante a utilizar dependerá: de la decisión de realizar la cinecoronariografía, del momento evolutivo del cuadro (emergente, urgente o programada), y del riesgo de sangrado del paciente.

### **Heparina sódica**

En el año 1990 el grupo RISC, publicó un análisis de 796 hombres con angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q, que fueron aleatorizados para recibir un tratamiento doble ciego, controlado con placebo, de aspirina oral 75 mg/día y/o 5 días de HNF intermitente<sup>15</sup>. La aspirina mostró reducción del riesgo de infarto de miocardio y muerte a los 5 días (HR 0.43: IC95%: 0.21-0.91), al mes (HR 0.31: IC95%: 0.18-0.53) y a los 3 meses (HR 0.36: IC95%: 0.23-0.57). La HNF no tuvo una influencia significativa en la tasa de eventos, aunque el grupo tratado con aspirina y heparina tuvo un menor número de eventos durante los 5 días iniciales.

En el año 1994 se publicaron los resultados del estudio ATACS, donde 214 pacientes fueron aleatorizados a recibir 162.5 mg/día de aspirina (109 pacientes) o una combinación de 162.5 mg/día de aspirina más HNF (105 pacientes)<sup>16,17</sup>. El punto final fue un combinado de infarto de miocardio, angina recurrente y/o muerte. A los 14 días, hubo una reducción significativa en los eventos isquémicos totales en el grupo combinado versus aspirina sola (10.5% vs. 27%,  $p = 0.004$ ). Un análisis de eficacia de los eventos primarios a las 12 semanas también reveló una gran reducción en los eventos isquémicos totales en el grupo combinado vs. aspirina sola (13% vs. 25%,  $p = 0.06$ ). Las complicaciones hemorrágicas fueron un poco más frecuentes con terapia combinada.

Un metaanálisis publicado en 1996 incluyó seis ensayos aleatorizados<sup>17</sup>. El riesgo relativo global de infarto de miocardio o muerte durante el tratamiento fue de 0.67 (IC95%: 0.44-1.02) en pacientes con angina inestable tratados con aspirina más heparina en comparación con los tratados con aspirina sola. Los riesgos relativos para los criterios de valoración secundarios en pacientes tratados con aspirina más heparina en comparación con los tratados con aspirina sola fueron 0.68 (IC95%: 0.40-1.17) para el dolor isquémico recurrente; 0.82 (IC95%: 0.56-1.20)

para infarto de miocardio o muerte de 2 a 12 semanas después de la aleatorización; 1.03 (IC95%: 0.74-1.43) para revascularización; y 1.99 (IC95%: 0.52-7.65) para hemorragia mayor.

### **Enoxaparina**

En el estudio ESSENCE, publicado en 1997, un total de 3171 pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST (SCASEST) fueron asignados aleatoriamente a enoxaparina 1 mg/kg dos veces al día por vía subcutánea (SC), o a HNF intravenosa continua, durante un mínimo de 48 horas hasta un máximo de 8 días<sup>18</sup>. A los 14 días, el riesgo de presentar el criterio principal de valoración, compuesto de: muerte, infarto de miocardio o angina recurrente con cambios electrocardiográficos o intervención urgente, fue significativamente menor en los pacientes asignados a enoxaparina en comparación con HNF (16.6% frente a 19.8%; OR 1.24: IC95%: 1.04-1.49;  $p = 0.019$ ). A los 30 días, el riesgo del criterio de valoración compuesto de: muerte, infarto de miocardio o angina recurrente permaneció significativamente más bajo en el grupo de enoxaparina en comparación con el grupo de HNF (19.8% frente a 23.3%, OR 1.23: IC95%: 1.0-1.46;  $p = 0.016$ ). La incidencia a 30 días de complicaciones hemorrágicas graves fue del 6.5 % frente al 7.0% ( $p =$  no significativa).

En el estudio TIMI 11B, publicado en 1998, un total de 3910 pacientes con SCASEST fueron aleatorizados para recibir HNF IV durante  $\geq 3$  días, seguidos de inyecciones subcutáneas de placebo o terapia ininterrumpida de anticoagulación con enoxaparina durante la fase aguda (bolo IV inicial de 30 mg seguido de inyecciones de 1 mg/kg SC cada 12 horas) y fase ambulatoria (inyecciones SC cada 12 horas de 40 mg para pacientes con peso  $< 65$  kg y 60 mg para aquellos con peso  $\geq 65$  kg)<sup>19</sup>. El criterio principal de valoración (muerte, infarto de miocardio o revascularización urgente) se produjo a los 8 días en el 14.5% de los pacientes del grupo HNF y en el 12.4% de los pacientes del grupo de enoxaparina (OR 0.83: IC95%: 0.69-1.00;  $p = 0.048$ ) y a los 43 días en el 19.7% del grupo HNF y el 17.3% del grupo enoxaparina (OR 0.85: IC95%: 0.72-1.00;  $P = 0.048$ ). Durante las primeras 72 horas y también durante toda la hospitalización inicial, no

hubo diferencia en la tasa de hemorragia mayor. Durante la fase ambulatoria, se produjo una hemorragia importante en el 1.5 % del grupo tratado con placebo y en el 2.9% del grupo tratado con enoxaparina ( $p = 0.021$ ).

Un metaanálisis que incluyó ensayos que compararon enoxaparina vs. HNF en el SCASEST, verificó que los pacientes con enoxaparina tuvieron un beneficio marginal en el punto final combinado de muerte e infarto a 30 días (10% vs. 11%; OR 0.90; IC95%: 0.810-0.996;  $p = 0.043$ )<sup>20</sup>. Otro metaanálisis que incluyó 30 966 pacientes demostró una superioridad de la enoxaparina vs. HNF en el punto final combinado de muerte e infarto y también una menor tasa de sangrado.

En el estudio SYNERGY se reclutó un total de 10 027 pacientes de alto riesgo con SCASEST para ser tratados con una estrategia invasiva temprana<sup>21</sup>. Se aleatorizaron a enoxaparina subcutánea o HNF intravenosa. El resultado primario de eficacia fue el compuesto de muerte por todas las causas o infarto de miocardio no fatal durante los primeros 30 días después de la aleatorización. El resultado de seguridad primario fue hemorragia mayor o accidente cerebrovascular. No se hallaron diferencias en el criterio principal de eficacia (14.0% en enoxaparina y en el 14.5% en HNF). Se observó más sangrado con enoxaparina, con un aumento estadísticamente significativo en sangrado TIMI mayor (9.1% frente a 7.6%,  $p = 0.008$ ).

### Fondaparinux

El estudio ASPIRE fue un ensayo en el que 350 pacientes sometidos a angioplastia coronaria fueron asignados de manera aleatorizada a recibir fondaparinux (2.5 mg o 5 mg) vs. HNF. La dosis reducida de fondaparinux se asoció a menor sangrado respecto de la HNF<sup>22</sup>.

El estudio OASIS-5 asignó al azar a más de 20 000 pacientes con SCASEST para recibir fondaparinux (2.5 mg al día) o enoxaparina (1 mg por kilogramo de peso corporal dos veces al día) evaluando un punto final primario combinado de muerte, infarto de miocardio o isquemia refractaria a los nueve días (resultado primario) y sangrado mayor<sup>23</sup>. El número de pacientes con eventos del punto final primario fue similar en los dos grupos (5.8% para fondaparinux frente a 5.7% en el grupo HNF) satisfaciendo los criterios

de no inferioridad. El tratamiento con fondaparinux se asoció con una cantidad significativamente menor de muertes a los 30 días (295 frente a 352,  $p = 0.02$ ) y a los 180 días (574 frente a 638,  $p = 0.05$ ). La tasa de sangrado mayor a los nueve días fue más baja con fondaparinux que con enoxaparina (2.2% frente a 4.1%, HR 0.52; IC95%: 0.44- 0.61;  $p < 0.001$ ). Fondaparinux se asoció con una reducción significativa en: el número de pacientes con sangrado fatal (7 vs. 22,  $p = 0.005$ ), el número de pacientes con hemorragia que requirió intervención quirúrgica (41 vs. 77), sangrado retroperitoneal (9 vs. 37), transfusiones (164 vs. 287), y sangrado asociado con la muerte al final del estudio (38 vs. 79) ( $P < 0.001$  para todas las comparaciones). Independientemente del tratamiento, los pacientes que tuvieron sangrado mayor durante la hospitalización presentaron tasas significativamente más altas de muerte (13.2% vs. 2.8%), reinfarto (11.9% frente a 3.6%) o accidente cerebrovascular (3.5% a 0.7%) a los 30 días ( $P < 0.001$ ).

En relación al tipo de tratamiento recibido, el 63% de los pacientes se sometió a una cinecoronariografía, y las proporciones de pacientes sometidos a intervención percutánea temprana (IPC) (39.5% en el grupo de fondaparinux y 39.5% en el grupo de enoxaparina) o cirugía de revascularización coronaria (15.3% y 14.5%, respectivamente) fueron similar en los dos grupos. Se observó un aumento de la tasa de formación de trombos en el catéter guía con fondaparinux (29 episodios [0.9%], frente a 8 episodios con enoxaparina [0.3%]). Las tasas de otras complicaciones en el contexto de la IPC fueron significativamente menores con fondaparinux que con enoxaparina (pseudoaneurismas que requirieron cierre, 1.0% vs. 1.6% [ $p = 0.04$ ]; hematoma grande, 1.6% frente a 4.4% [ $p < 0.001$ ]; y complicaciones involucrando el sitio de acceso vascular, 3.3% vs. 8.1% [ $p < 0.001$ ]). La tasa de muerte, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, hemorragia mayor o cualquier complicación del procedimiento a los nueve días fue de 16.6% con fondaparinux, en comparación a 20.6% con enoxaparina (HR 0.81; IC95%: 0.73-0.90;  $p < 0.001$ ).

El estudio FUTURA/OASIS 8, evaluó la seguridad de dos diferentes dosis de HNF como terapia adyuvante durante la angioplastia de pacientes con SCASEST de alto riesgo inicialmente trata-

dos con fondaparinux<sup>24</sup>. Se comparó la dosis estándar de 85 U/kg en bolo con dosis adicional para lograr un TCA de 300 a 350 segundos (para pacientes con inhibidores GpIIb/IIIa: 60 U/kg/d y TCA objetivo de 200 segundos) versus una dosis fija de 50 U/kg independientemente del uso de inhibidores y sin medición de TCA durante el procedimiento. El punto final primario fue el compuesto de sangrado mayor, sangrado menor y complicaciones en el sitio de acceso vascular; que ocurrió en el 4.7% del grupo de dosis baja vs. 5.8% del grupo de dosis estándar (OR 0.80: IC95%: 0.54-1.19;  $p = 0.27$ ). Las tasas de sangrado mayor no fueron diferentes, pero las tasas de sangrado menor fueron menores en el grupo de dosis baja respecto de la dosis estándar (0.7% vs. 1.7%, OR 0.40: IC95%: 0.16-0.97;  $p = 0.04$ ). El punto final secundario de: muerte, infarto de miocardio o nueva revascularización del vaso culpable, fue del 4.5% en el grupo de dosis baja frente al 2.9% del grupo de dosis estándar (OR 1.58: IC95%: 0.98-2.53;  $p = 0.06$ ). Las tasas de trombosis del catéter fueron muy bajas (0.5% en el grupo de dosis baja y 0.1% en el grupo de dosis estándar,  $p = 0.15$ ).

Los estudios de la vida real como los del registro escandinavo de pacientes con SCASEST que incluyó 40 616 pacientes, observaron menores tasas de sangrado (1.1 vs. 1.8% OR 0.54: IC95%: 0.42-0.70) y menor mortalidad intrahospitalaria (2.7 vs. 4.0%, aOR 0.75: IC95%: 0.63-0.89) en pacientes tratados con fondaparinux versus enoxaparina<sup>25</sup>.

### Bivalirudina

En el ensayo REPLACE-2, la monoterapia con bivalirudina se comparó con HNF más inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa en pacientes con SCASEST de alto riesgo<sup>26</sup>. El criterio principal de valoración compuesto fue la incidencia a los 30 días de muerte, infarto de miocardio, nueva revascularización urgente o hemorragia mayor intrahospitalaria; el criterio de valoración compuesto secundario fue la incidencia a los 30 días de muerte, infarto de miocardio o nueva revascularización urgente. Se administró inhibidores de la Gp IIb/IIIa al 7.2% de los pacientes del grupo de bivalirudina. A los 30 días, el criterio principal de valoración compuesto se produjo en el 9.2% de los pacientes del grupo de bivalirudina

frente al 10.0% de los pacientes del grupo de HNF más inhibidores Gp IIb/IIIa;  $p = 0.32$ ). El criterio de valoración compuesto secundario se produjo en el 7.6% del grupo de bivalirudina frente al 7.1% de los de los grupos de HNF más inhibidores Gp IIb/IIIa (OR 1.09: IC95%: 0.90-1.32;  $p = 0.40$ ). Se cumplieron los criterios estadísticos preespecificados de no inferioridad frente a HNF más inhibidores Gp IIb/IIIa para ambos criterios de valoración. Las tasas de hemorragia mayor intrahospitalaria se redujeron significativamente con la bivalirudina (2.4% frente a 4.1%;  $p < 0.001$ ).

En el estudio ACUITY, 13 819 pacientes con SCASEST de moderado a alto riesgo, se asignaron al azar a uno de tres regímenes antitrombóticos: HNF o enoxaparina más un inhibidor de la GP IIb/IIIa, bivalirudina más un inhibidor de la GP IIb/IIIa o bivalirudina sola<sup>27</sup>. Los puntos finales primarios fueron un punto final compuesto de isquemia (muerte, infarto de miocardio o revascularización no planificada por isquemia), hemorragia mayor y el resultado clínico neto, definido como la combinación del compuesto de isquemia o hemorragia mayor. La bivalirudina más un inhibidor de la GP IIb/IIIa, en comparación con la heparina más un inhibidor de la GP IIb/IIIa, se asociaron con tasas no inferiores a los 30 días del criterio de valoración compuesto de: isquemia (7.7% y 7.3%, respectivamente), hemorragia mayor (5.3% y 5.7%) y el punto final de resultado clínico neto (11.8% y 11.7%). La bivalirudina sola, en comparación con la heparina más un inhibidor de la GP IIb/IIIa, se asoció con una tasa no inferior del criterio de valoración compuesto de isquemia (7.8 % y 7.3%, respectivamente;  $p = 0.32$ ) y redujo significativamente las tasas de hemorragia mayor (3.0% frente a 5.7%;  $p < 0.001$ ; RR 0.53: IC95%: 0.43 a 0.65).

En la Tabla 6 se detallan las dosis recomendadas para el tratamiento anticoagulante en síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST.

### Conclusiones

- En pacientes con SCASEST de alto riesgo, en donde la recomendación es una CCG dentro de las 2 h, la utilización de HNF impresiona ser la mejor estrategia, desde el punto de vista de practicidad y evidencia. La bivalirudina en infu-



**Tabla 6** | Dosis de anticoagulantes en síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

Heparina no fraccionada	En UCO bolo IV 60 U/Kg (máx. 5000 U) + infusión de 12-15 U/Kg (máx. 1000 U/Hora). Objetivo: KPTT 50-70" (puede variar según cada laboratorio y debería correlacionar con una actividad anti-Xa: 0.3-0.7 U/ml mantener infusión durante no más de 48 h. En Hemodinamia, bolo 70-100 U/Kg. Objetivo: TCA 250-300 seg.
Enoxaparina	Bolo de 30 mg IV + mantenimiento 1 mg/Kg/12h SC >75 años: sin bolo con mantenimiento 0.75 mg/kg/12h SC ClCr 15-30 ml; sin bolo, 1 mg/kg/24 h SC En Hemodinamia bolo de 0.3mg/kg IV si la última dosis tiene más de 8 h de aplicada.
Fondaparinux	2.5 mg sc cada 24 h ClCr: < 30ml/min NO aplicar En Hemodinamia HNF 50-85 U/Kg IV sin inhibidores del receptor GP IIb/IIIa (administrar 60 U/Kg con inhibidor GP IIb/IIIa) Objetivo: TCA 250-300 seg. (sin inhibidor GP IIb/IIIa) ó 200-250 seg. (con inhibidor Gp IIb/IIIa)
Bivalirudina	0.75 mg/kg bolo IV seguido de infusión de 1.75 mg/kg/h hasta 4 h posterior a concluido el procedimiento. Un bolo adicional de 0.3 mg/kg puede ser administrado en caso de que el TCA sea <225 s luego de 5 minutos del bolo inicial. La infusión se reduce a 1.0 mg/kg/h en pacientes con ClCr <30 mL/min, y a 0.25 mg/kg/h en diálisis.

ClCr: clearance de creatinina; GP: glicoproteína; HNF: heparina no fraccionada; IV: via ntravenosa; SC: via subcutanea; TCA: tiempo de coagulación activado

sión continua hasta 4 h posteriores al procedimiento, podría ser una opción.

- En pacientes con CCG dentro de las 24 h, la utilización de fondaparinux parece ser eficaz, muy segura y práctica. La enoxaparina es una opción razonable, pero con mayor riesgo de sangrado. Fondaparinux requiere la utilización de HNF durante el procedimiento, mientras que enoxaparina puede requerir una dosis extra de la misma de acuerdo al momento de la aplicación de la última dosis.

- En pacientes inicialmente definidos para una estrategia conservadora o CCG más allá de las 24 h, la opción con más evidencia impresiona ser el fondaparinux durante el tiempo que dure la internación o hasta 8 días. La enoxaparina es una estrategia aceptable con mayor riesgo de hemorragias.

### Manejo e importancia del sangrado

#### Introducción e importancia del sangrado

El sangrado es el principal efecto secundario de cualquier tratamiento anticoagulante, causa de mayor morbilidad y mortalidad asociada al tratamiento, principal motivo de consulta a emergencias y la razón más frecuente de abandono de este tratamiento<sup>28</sup>. Las complicaciones por sangrado luego del cateterismo cardíaco y las intervenciones coronarias están, además, asociadas con un incremento significativo del costo, la necesidad de transfusiones y la estadía hospitalaria. La efectividad de un tratamiento antitrombótico, es decir su beneficio clínico neto, depende del delicado equilibrio entre la reducción de eventos isquémicos y el aumento en el sangrado<sup>29</sup>. En la década pasada el uso de agentes anticoagulantes y antiagregantes cada

vez más potentes, como los inhibidores del receptor GP IIb/IIIa, provocaron un aumento de la tasa de sangrados y mortalidad en la unidad coronaria. En la cohorte de 34 146 pacientes con síndrome isquémico agudo de los estudios CURE y OASIS ocurrió sangrado mayor en el 2.3%. Sin embargo, incluso en poblaciones con comorbilidades o con mayor edad, la tasa de sangrado puede llegar al 17%.

Los pacientes con sangrado tuvieron una mortalidad 5.37 veces mayor con respecto a los que no sangraron en los primeros 30 días ( $p < 0.001$ ). Esta mayor mortalidad relacionada al sangrado, obedece a tres causas: a) el sangrado agudo puede desencadenar hipotensión arterial y *shock* con aumento del riesgo de eventos isquémicos, b) la inmediata suspensión de todo el tratamiento antitrombótico, incluidos los antiagregantes plaquetarios, expone al paciente a nuevos eventos isquémicos y c) la necesidad de transfusiones de sangre que provocan inflamación y aumento de eventos fatales. El manejo del sangrado en pacientes con enfermedad cardiovascular comienza con su prevención.

Existe una recomendación muy fuerte respecto de no efectuar entrecruzamiento de heparinas durante el tratamiento anticoagulante en los síndromes coronarios agudos y/o angioplastias programadas ya que dicha práctica se asocia con un mayor riesgo de sangrado y eventos trombóticos.

#### **Estratificación del riesgo de sangrado utilizados en el síndrome coronario agudo**

Todos los sangrados, independientemente de su localización y gravedad, deben manejarse evaluando riesgos y beneficios. Cualquier sangrado que en la clasificación BARC sea  $> 3$  debe considerarse como un sangrado grave. La selección de las estrategias para disminuir el sangrado en aquellos pacientes con alto riesgo de desarrollar complicaciones hemorrágicas, es fundamental. Para esto se han desarrollado diferentes clasificaciones de riesgo de hemorragia, a partir de registros o cohortes de estudios clíni-

cos en el contexto del síndrome coronario agudo (SCA). La más utilizada en nuestro medio es la generada en el registro CRUSADE que se desarrolló a partir de una cohorte de 71 277 pacientes y después se validó en 17 857 pacientes<sup>30</sup>. Los pacientes que presentaron bajo puntaje ( $< 20$  puntos) tuvieron tan solo 3% de sangrado, mientras que los que obtuvieron puntaje alto ( $> 50$  puntos) presentaron tasas de sangrado de hasta 20%. Otro score más reciente es el ARC-HBR que clasifica a los factores de riesgo de sangrado según 20 criterios<sup>31,33</sup>. Existe riesgo alto de sangrado si el BARC es 3-5 o si el cálculo que estima el ARC-HBR indica una incidencia mayor del 4% al año de la angioplastia o el riesgo de hemorragia intracraneana es  $\geq 1\%$ . ( $> 4\%$  de riesgo de sangrado BARC  $> 3$  al año). Hay que enfatizar que ningún score reemplazará a la evaluación clínica del paciente individual.

Hemos clasificado, por practicidad, a los marcadores de riesgo de sangrado en la unidad coronaria como factores propios del paciente que son NO modificables, factores del paciente potencialmente modificables y factores relacionados al tratamiento o modificables.

En la Tabla 7 se enumeran los factores de riesgo para sangrado.

#### **Manejo del sangrado**

Ante cualquier episodio de sangrado se debe evaluar el contexto clínico en el que se produce, qué consecuencias hemodinámicas le genera al paciente, la proximidad del evento coronario, la gravedad del mismo y bajo qué tratamiento antitrombótico se encuentra. Cada centro debe desarrollar su propio protocolo de manejo de sangrados que incluirá medidas generales de soporte y el uso eventual de agentes reversores o de factores prohemostáticos, además de recomendaciones de control hemodinámico, manejo de fluidos y monitoreo de la coagulación acorde con la gravedad de la hemorragia (Fig. 1).

---

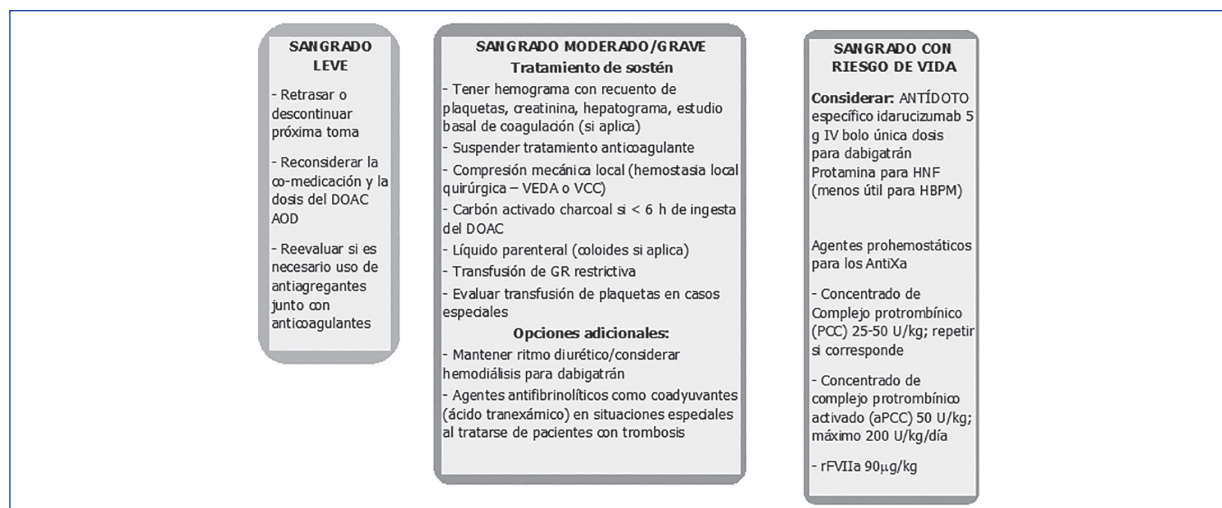
**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

**Tabla 7** | Factores de riesgo para sangrado

Factores del paciente NO modificables	Factores del paciente potencialmente modificables	Factores extrínsecos o modificables
Edad avanzada (> 70 años en ACUITY)	Anticoagulación crónica	Tratamiento anticoagulante nuevo
Sexo femenino	Anemia (Hb < 11g/dl)	Tratamiento antiagregante nuevo.
Bajo peso (< 50 kg)	Plaquetas < 100 mil / mm <sup>3</sup>	Doble antiagregación
Antecedente de sangrado mayor previo	Uso AINEs o corticoides crónicos	Acceso vascular femoral vs. radial
Diabetes	Uso AAS previo al evento	Procedimientos invasivos
Enfermedad vascular periférica	Estado inflamatorio	Uso balón de contrapulsación
Falla renal grave (<30 Cl creatinina) o moderada	Leucocitos > 10 000/mm <sup>3</sup>	Falta de gastroprotección con inhibidores de la bomba de protones
Cirugía mayor o politrauma en último mes	Hipertensión arterial	Duración prolongada del tratamiento antitrombótico
Cirrosis con hipertensión portal	Transfusión de glóbulos rojos	Dosis no ajustada del tratamiento antitrombótico
Diátesis hemorrágica		Sangrado inhibidores GP IIb/IIIa > que prasugrel / ticagrelor y > que AAS / clopidogrel
Cáncer activo		Sangrado HNF > que HBPM y > que fondaparinux
ACV isquémico previo		Uso de fibrinolíticos IV
Antecedente de HIC		Dosis AAS 300 vs. 100 mg
		Triple terapia antitrombótica

AAS: aspirina; AINEs: antiinflamatorios no esteroideos; GP: glicoproteína; Hb: hemoglobina; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HIC: hemorragia intracraneal; HNF: heparina no fraccionada; IV: vía intravenosa

**Figura 1** | Tratamiento según tipo de sangrado



DOAC: anticoagulantes orales directos; G: gramos; GR: globulos rojos; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada; IV: vía intravenosa; rFVIIa: Factor de coagulación VIIa recombinante; VCC: videocolonoscopia; VEDA: videoendoscopia digestiva alta

## Bibliografía

- Collen D, Lijnen HR. On the future of thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1993;72: 46G-50G.
- Califf RM, Topol EJ. Thrombolytic therapy for myocardial infarction: a perspective of clinical trialists. *Clin Cardiol* 1992; 15: 143-4.
- Metz BK, Topol EJ. Heparin as an adjuvant to thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *Biomed Pharmacother* 1996; 50:243-53.
- Bleich SD, Nichols TC, Schumacher RR, Cooke DH, Tate DA, Teichman SL. Effect of heparin on coronary arterial patency after thrombolysis with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; 66: 1412-7.
- Gusto investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 673-82.
- Angeja BG, Alexander JH, Chin R, et al. Safety of the weight-adjusted dosing regimen of tenecteplase in the ASSENT-Trial. *Am J Cardiol* 2001; 88: 1240-5.
- Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 354: 1477-88.
- Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA* 2006; 295: 1519-30.
- White HD, Simes RJ, Aylward PEG, et al. Thrombin-specific anticoagulation with bivalirudin versus heparin in patients receiving fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: the HERO-2 randomized trial. *Lancet* 2001; 358: 1855-63.
- Yusuf S, Mehta SR, Xie C, et al. Effects of reviparin, a low-molecular-weight heparin, on mortality, reinfarction, and strokes in patients with acute myocardial infarction presenting with ST-segment elevation. *JAMA* 2005; 293: 427-35.
- Montalescot G, Zeymer U, Silvain J, et al. Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: the international randomised open-label ATOLL trial. *Lancet* 2011; 378: 693-703.
- Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006; 355: 2203-16.
- Shahzad A, Kemp I, Mars C, et al. Unfractionated heparin versus bivalirudin in primary percutaneous coronary intervention (HEAT-PPCI): an open-label, single centre, randomised controlled trial. *Lancet* 2014; 384: 1849-58.
- Li Y, Liang Z, Qin L, et al. Bivalirudin plus a high-dose infusion versus heparin monotherapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: a randomised trial. *Lancet* 2022; 400: 1847-57.
- The RISC group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet* 1990; 336: 827-30.
- 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.
- Oler A, Whooley MA, Oler J, Grady D. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina. A meta-analysis. *JAMA* 1996; 276: 811-5.
- Cohen M, Blaber R, Demers C, et al. The essence trial: efficacy and safety of subcutaneous enoxaparin in unstable angina and non-Q-wave MI: a double-blind, randomized, parallel-group, multicenter study comparing enoxaparin and intravenous unfractionated heparin: methods and design. *J Thromb Thrombolysis* 1997; 4: 271-4.
- Antman EM. TIMI 11B. Enoxaparin versus unfractionated heparin for unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction: a double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter trial. Rationale, study design, and methods. *Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 11B trial investigators. Am Heart J* 1998; 135: S353-60.
- Jacobson B, Rambiritch V, Paek D, et al. Safety and efficacy of enoxaparin in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Adv Ther* 2020; 37: 27-40.
- Ferguson J, Califf R, Antman E, et al. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA* 2004; 292: 45-54.

22. Mehta SR, Steg PG, Granger CB, et al. Randomized, blinded trial comparing fondaparinux with unfractionated heparin in patients undergoing contemporary percutaneous coronary intervention: arixta study in percutaneous coronary intervention: a randomized evaluation (ASPIRE) pilot trial. *Circulation* 2005; 111: 1390-7.
23. Mehta SR, Granger CB, Eikelboom JW, et al. Efficacy and safety of fondaparinux versus enoxaparin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: results from the OASIS-5 trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1742-51.
24. Steg PG, Mehta S, Jolly S, et al. Fondaparinux with unfractionated heparin during revascularization in acute coronary syndromes (FUTURA/OASIS 8): a randomized trial of intravenous unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes initially treated with fondaparinux. *Am Heart J* 2010; 160: 1029-34.
25. Kadakia MB, Desai NR, Alexander KP, et al. Use of anticoagulant agents and risk of bleeding among patients admitted with myocardial infarction: a report from the NCDR ACTION Registry--GWTG (national cardiovascular data registry acute coronary treatment and intervention outcomes network registry--get with the guidelines). *JACC Cardiovasc Interv* 2010; 3: 1166-77.
26. Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, 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.
27. Stone GW, White HD, Ohman EM, 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 (ACUITY) trial. *Lancet* 2007; 369: 907-19.
28. Pham PA, Pham PT, Pham PC, Miller JM, Pham PM, Pham SV. Implications of bleeding in acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention. *Vasc Health Risk Manag* 2011; 7: 551-67.
29. Wang TKM, Mehta OH, Liao YWB, Wang MTM, Stewart R, White H. Meta-analysis of bleeding scores performance for acute coronary syndrome. *Heart Lung Circ* 2020; 29: 1749-57.
30. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction the CRUSADE (can rapid risk stratification of unstable angina patients suppress ADverse outcomes with early implementation of the ACC/AHA guidelines) bleeding score. *Circulation* 2009; 119: 1873-82.
31. Kadiyala V, Long S, Has P, et al. PRECISE-DAPT and ARC-HBR predict in-hospital outcomes in patients who underwent percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2023; 191: 43-50.
32. Ueki Y, Bär S, Losdat S, et al. Validation of the academic research consortium for high bleeding risk (ARC-HBR) criteria in patients undergoing percutaneous coronary intervention and comparison with contemporary bleeding risk scores. *EuroIntervention* 2020; 16: 371-9.
33. Okabe K, Miura K, Shima Y, et al. Comparison and validation of long-term bleeding events for academic bleeding risk (ARC-HBR) criteria and contemporary risk scores for percutaneous coronary intervention with a second-generation drug eluting stent. *Circ J* 2022; 86: 1379-87.