

¿Qué dicen las guías?

Antonio Salvador Sanz

Servicio de Cardiología. Hospital Universitario La Fe. Valencia. España.

El tratamiento antitrombótico del síndrome coronario agudo ha merecido la publicación de guías de práctica clínica cuidadosamente diseñadas, lideradas por las asociaciones de cardiólogos más importantes de Europa y Estados Unidos. Sus recomendaciones no siempre coinciden debido no sólo a pequeñas diferencias en la interpretación de la evidencia proporcionada por los ensayos clínicos, sino también a diferencias cronológicas en la publicación de las guías. El presente artículo resume la información proporcionada por las guías actuales sobre el importante tema tratado en este número de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA SUPLEMENTOS.

Palabras clave: *Antiagregantes plaquetarios. Anticoagulantes. Síndrome coronario agudo. Tratamiento antitrombótico.*

What Do the Guidelines Say?

Antithrombotic treatment of acute coronary syndrome has merited the publication of carefully designed clinical practice guidelines, most notably by the leading cardiologists' associations in Europe and the United States of America. However, their recommendations do not always coincide, not only because of small differences in interpretation of evidence from clinical trials but also because of chronological differences in the publication of the guidelines. The aim of this article was to summarize the information provided by current guidelines on this important topic, which is the focus of this issue of REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA SUPLEMENTOS.

Key words: *Antiplatelet drugs. Anticoagulants. Acute coronary syndrome. Antithrombotic treatment.*

INTRODUCCIÓN

El desarrollo de las guías de práctica clínica supone siempre el reto fundamental de su actualización permanente, dada la velocidad con que aparecen nuevos datos en la literatura que tienden a modificar las evidencias disponibles. Esto es particularmente manifiesto en el tema que nos ocupa, el tratamiento antitrombótico del síndrome coronario agudo (SCA). Tanto la Sociedad Europea de Cardiología como las estadounidenses American Heart Association y American College of Cardiology vienen asumiendo este reto desde hace años, lo que se ha traducido en la publicación de guías que representan el punto de vista europeo o estadounidense. Aun cuando ambos pueden coincidir, la interpretación de la evidencia disponible con frecuencia difiere en mayor o menor grado, lo que no siempre obedece a una interpretación sesgada por parte de los autores, sino que a menudo se debe a que se han publicado en años diferentes, lo que hace que las últimas publicadas dispongan de

evidencias distintas como resultado de disponer de datos más recientes.

Para establecer la indicación de un tratamiento, las guías han acuñado una serie de clases de recomendación y niveles de evidencia, que se resumen en la tabla 1.

El presente artículo pretende ser una guía rápida para ubicar las recomendaciones actuales sobre las distintas facetas del tratamiento antitrombótico del SCA sin (SCASEST) o con (SCACEST) elevación del segmento ST, sin detallar el origen de las evidencias, que con toda seguridad estarán adecuadamente referidas en los restantes artículos de esta monografía.

SCASEST

Anticoagulación

Tanto las guías europeas como las de Estados Unidos recomiendan la asociación de anticoagulación y antiagregación en todos los pacientes (IA)^{1,2}.

En pacientes con riesgo isquémico muy alto, en los que lógicamente se plantea una estrategia invasiva urgente mediante intervencionismo coronario percutáneo (ICP), la heparina no fraccionada (HNF) asociada a antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa (AGP) tiene recomendación clase I, pero el

Correspondencia: Dr. A. Salvador Sanz.
Servicio de Cardiología. Hospital Universitario La Fe.
Avda. Campanar, 21. 46009 Valencia. España.
Correo electrónico: asalvadors@meditex.es

ABREVIATURAS

- AGP: antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa.
- CL: clopidogrel.
- HNF: heparina no fraccionada.
- ICP: intervencionismo coronario percutáneo.
- SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST.
- SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.
- TIH: trombocitopenia inducida por heparina.

nivel de evidencia varía (C en Europa y A en Estados Unidos). Alternativamente, ambas consideran a la bivalirudina como monoterapia con el mismo nivel de recomendación (IB).

En los pacientes con riesgo isquémico medio-alto, las alternativas son: fondaparinux (IB), bivalirudina (IB), HNF (IC) o enoxaparina (IA en Estados Unidos y IIaB en Europa).

Cuando el riesgo isquémico es bajo, debe emplearse hasta el alta clínica fondaparinux (IB) o enoxaparina (IIaB en Europa y IA en Estados Unidos)^{2,3}.

Antiagregación

La aspirina a dosis de carga de 160-325 mg sin protección entérica (si no la tomaban previamente) y dosis de mantenimiento de 75-100 mg debe administrarse a todos los pacientes que la toleren (IC en Europa y IA en Estados Unidos). Debemos comenzar con la de mantenimiento si existe riesgo hemorrágico (IIaC en Estados Unidos).

Adicionalmente debe administrarse una de las tres siguientes alternativas, cada una con diferentes dosis de carga y de mantenimiento. El fármaco más estudiado, el clopidogrel (CL), requiere una dosis de carga de 300 mg si se prevé una estrategia con-

servadora o 600 mg en caso de estrategia invasiva (IC en Europa y IA en Estados Unidos) y una dosis de mantenimiento de 75 mg/día durante al menos 12 meses (IB), periodo que puede ser menor y variable según la estrategia de tratamiento y el tipo de *stent*, en caso de intervencionismo coronario, en los pacientes que presenten riesgo hemorrágico. La segunda alternativa, el recientemente comercializado prasugrel, tiene una indicación IIaB para las guías de Europa y por el momento se administra a pacientes en los que se sigue una estrategia intervencionista³. La tercera alternativa, con indicación IB, será, si finalmente se aprueba su comercialización, el ticagrelor. Así como los dos últimos fármacos se han comparado con el CL, no existen estudios de comparación directa entre ambos ni de seguimiento a largo plazo³.

En los pacientes en que sea imprescindible la anticoagulación oral (fibrilación auricular habitualmente)⁴ y se opte por la estrategia intervencionista, se debe evitar en lo posible la implantación de *stents* farmacoactivos, que conllevan la necesidad de asociar doble antiagregación durante un periodo más prolongado (IIaC en Europa). Es necesario un control muy riguroso de la anticoagulación, tratando de conseguir INR entre 2 y 2,5 (IIbC en Europa) y mantener la doble antiagregación durante un tiempo mínimo, que variará en función de la estrategia de tratamiento y del tipo de *stent* implantado (IIaC en Europa y IIbB en Estados Unidos): 1 mes tras *stent* convencional, 3 meses con *stent* recubierto con sirolimus y 6 meses con el de paclitaxel. Si se optó por una estrategia conservadora, sin ICP, se debe intentar mantener la doble antiagregación asociada a anticoagulación durante 3-6 meses o más en pacientes con bajo riesgo hemorrágico (IIaC en Europa). Siempre se continuará con la asociación de anticoagulación oral y preferentemente CL 75 mg o, alternativamente, aspirina asociada a protección gástrica (IIaC en Europa). Puede considerarse la asociación de anticoagulación a CL durante 1 año tras cirugía de revascularización aortocoro-

TABLA 1. Clasificación de las clases de recomendación y los niveles de evidencia

Recomendación	
Clase I	La intervención es útil y efectiva
Clase IIa	El peso de la evidencia/opinión aboga por su utilidad/eficacia
Clase IIb	La utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/opinión
Clase III	Intervención inútil, inefectiva y posiblemente peligrosa
Nivel de evidencia	
A	Datos de varios ensayos controlados y aleatorizados o varios metaanálisis
B	Datos de un ensayo controlado y aleatorizado o varios ensayos controlados pero no aleatorizados
C	Consenso de expertos, casos aislados o estándar de cuidados

na (IIbC en Europa), si bien esta estrategia aún no está adecuadamente evaluada y se asocia a un incremento del riesgo de hemorragias⁴.

En lo que respecta al tratamiento antiagregante intravenoso con AGP, su administración, aditiva a la doble antiagregación oral, está restringida a los pacientes en alto riesgo con elevación de troponinas en los que se ha decidido una estrategia invasiva. El tratamiento con eptifibatida o tirofiban puede iniciarse en pacientes con riesgo particularmente alto o diabéticos (IIaB). Si no se han administrado al llegar el paciente al laboratorio de hemodinámica, las guías europeas se decantan por la administración de abciximab una vez efectuada la coronariografía y decidido el intervencionismo (IB en las guías europeas para abciximab y IIaB para tirofiban y eptifibatida, mientras que las guías de Estados Unidos consideran que las tres AGP merecen una indicación IA)^{2,3}. Todas las AGP deben ir asociadas a tratamiento anticoagulante (IC en Europa y IA en Estados Unidos), si bien, cuando se opta por el tratamiento con bivalirudina, se puede utilizar como monoterapia no asociada a AGP (IB en Europa y IIaB en Estados Unidos).

Si en el curso del SCA se precisa cirugía de revascularización aortocoronaria, siempre que sea clínicamente posible hay que interrumpir la administración de CL (5 días) o prasugrel (7 días) para evitar sangrado perioperatorio, manteniendo la aspirina (IIaC en Europa y I en Estados Unidos). En el supuesto de que fuera preciso efectuar una intervención quirúrgica con riesgo de sangrado de consecuencias fatales, como es la cirugía cerebral o medular, debe retirarse la doble antiagregación (IIaC). La elección del tipo de *stent* que se implante debe condicionarse a la necesidad potencial de cirugía futura que requiera la suspensión del tratamiento antiagregante, prefiriéndose un *stent* convencional si se prevé una intervención quirúrgica a corto o medio plazo, de modo que tras 1 mes de su implantación pueda retirarse con escaso riesgo trombótico el CL (IC). En ausencia de cirugía se desaconseja retirar prolongada o permanentemente la doble antiagregación antes de 12 meses (IC).

Las guías europeas¹ especifican algunas medidas para tratar de prevenir las temidas complicaciones hemorrágicas del tratamiento antitrombótico. Así, estiman que debe valorarse el riesgo hemorrágico, considerando factores como edad, sexo, función renal, peso, hemoglobina basal, tratamiento antitrombótico prolongado previo, cambios de tratamiento antiagregante o anticoagulante, necesidad o no de procedimientos invasivos, etc. (IB). Si el riesgo hemorrágico es alto, se dará preferencia a combinaciones de fármacos y accesos vasculares que reduzcan el riesgo de sangrado (IB). Desde el punto de vista terapéutico, las hemorragias graves

requieren interrupción o neutralización de la antiagregación y anticoagulación, a menos que se controlen con intervenciones hemostáticas específicas (IC), y la necesidad de transfusión se debe considerar individualizadamente, de modo que, si hay estabilidad clínica, sólo debe indicarse cuando el paciente presente cifras de hemoglobina < 8 g/dl o hematocritos por debajo del 25% (IC).

Las guías europeas¹ dedican también un apartado al manejo de la trombocitopenia inducida por el tratamiento antiagregante o por heparina (TIH). Así, se debe interrumpir el tratamiento con AGP, HNF o enoxaparina (recomendación IC) si el recuento plaquetario cae a < 100.000 plaquetas/ μ l o a más del 50% del recuento inicial. La trombocitopenia grave (< 10.000) inducida por AGP requiere transfusión de plaquetas con o sin plasma fresco en caso de hemorragia. La TIH requiere interrupción de heparina y su sustitución, en caso de complicaciones trombóticas, por un inhibidor directo de la trombina. Desde el punto de vista preventivo (recomendación IB) se puede evitar la TIH prescribiendo heparinas durante corto tiempo o sustituyéndolas por fondaparinux o bivalirudina.

Las recientes guías europeas dedican un capítulo a las modificaciones específicas de dosis para cada uno de los fármacos antiagregantes o anticoagulantes que presenten una eliminación renal total o parcial³. Además, tanto las guías europeas como las de Estados Unidos^{1,2} detallan algunas recomendaciones para el tratamiento antitrombótico de los pacientes que presentan insuficiencia renal. Así, debe calcularse el aclaramiento de creatinina o la tasa de filtrado glomerular, especialmente en pacientes de edad avanzada, mujeres o con bajo peso (IB). Si se administra enoxaparina, debe sustituirse por HNF si el aclaramiento de creatinina es < 30, ajustando las dosis de acuerdo con la monitorización del tiempo de generación de tromboplastina activada (IC en guías europeas).

SCACEST

Tratamiento antitrombótico en ICP primario^{3,5,6}

Las guías recomiendan que el ICP se efectúe, especialmente en los pacientes que presentan carga trombótica intracoronaria elevada, con cobertura de antiagregantes plaquetarios intravenosos del tipo AGP, y la recomendación es IIaA para abciximab, IIaB para eptifibatida y IIbB (Europa) o IIaB (Estados Unidos) para tirofiban. Como tratamiento anticoagulante, se recomienda la HNF (IC). Como alternativa, especialmente en pacientes con riesgo hemorrágico elevado, puede emplearse la bivalirudina en monoterapia, sin AGP adicional (IB en

Europa y IIaB en Estados Unidos). El fondaparinux está contraindicado (III) por precisar HNF adicional durante el ICP primario, para contrarrestar la tendencia a que se formen trombos en la punta del catéter, demostrada en el ensayo clínico OASIS-5⁷. En lo que respecta al tratamiento antiagregante oral, además de la aspirina, las alternativas posibles incluyen el CL con dosis de carga de 600 mg (IC), el prasugrel (IB) o, en un futuro próximo dependiendo de aprobación y disponibilidad, el ticagrelor, los dos últimos con las dosis de carga especificadas en los respectivos ensayos clínicos TRITON-TIMI 38⁸ y PLATO⁹ (recomendación IB).

Para cualquiera de los tres, la dosis de carga debe administrarse lo más precozmente posible. El tratamiento antiagregante de los pacientes que por distintas razones no tienen acceso al ICP primario, pero en los que se ensaya ICP en días sucesivos de forma electiva, las alternativas de tratamiento varían en función de que al paciente se le haya administrado tratamiento fibrinolítico o no. Con tratamiento fibrinolítico es preferible el empleo del CL, a dosis de carga o mantenimiento en función de que se deba administrar *de novo* o ya lo esté tomando (IC). Si el paciente no ha sido sometido a tratamiento fibrinolítico, se puede emplear cualquiera de las tienopiridinas aprobadas (CL o prasugrel) o el bloqueador reversible del receptor P2Y₁₂ ticagrelor, pendiente de aprobación, a las dosis y el modo de administración empleados en los ensayos clínicos (recomendación IB). Cualquiera de ellos debe mantenerse durante al menos 1 año.

Tratamiento coadyuvante al tratamiento fibrinolítico en pacientes no sometidos a ICP^{5,6}

Además de la aspirina, en pacientes con edad inferior a 75 años se debe emplear la dosis de carga de clopidogrel de 300 mg y continuar con dosis de mantenimiento de 75 mg (IB en Europa y IC en Estados Unidos). Si el paciente tiene más de 75 años, debemos comenzar con la dosis de mantenimiento (IIaB en Europa y IB en Estados Unidos). Como tratamiento anticoagulante, podemos administrar tanto la HNF en bolo inicial seguido de perfusión ajustados a peso y primer control del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) a las 3 h (IA en Europa y IC en Estados Unidos) como la enoxaparina en bolo i.v. seguida de administración s.c. (excepto en pacientes de edad > 75 años, a los que no debe administrarse bolo i.v. y se debe comenzar con dosis s.c. reducidas) (recomendación IA) o el fondaparinux en bolo i.v. seguido de s.c. a las 24 h (IIaB en Europa y IB en Estados Unidos).

Tratamiento antitrombótico en pacientes no sometidos a reperfusión

Aspirina (IA) y CL para todos durante al menos 12 meses (IB), con retirada más precoz del segundo si hay riesgo hemorrágico o durante los 5 días previos a una intervención quirúrgica (IC). El tratamiento anticoagulante durante el periodo hospitalario es con HNF, fondaparinux o enoxaparina (IB en Europa y IIaC para los dos últimos en Estados Unidos).

Tratamiento antitrombótico tras el alta hospitalaria

Independientemente de la estrategia terapéutica durante la fase aguda, el CL debe mantenerse 12 meses (IIaC), con un mínimo de 14 días en pacientes no sometidos a ICP (IB en Estados Unidos) y un tiempo mínimo variable en aquellos a quienes se ha implantado un *stent*, en función de sus características (como en el SCASEST: véase arriba). Si el paciente presenta intolerancia a la aspirina o al CL, se debe sustituir por anticoagulación oral (IIaB en Estados Unidos).

CONFLICTO DE INTERESES

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés F, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2007;28:1598-660.
2. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE, et al. ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2007;116:803-77.
3. Wijns W, Kolh P, Danchin N, DiMario C, Falk V, Folliguet T, et al. Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2010, Aug 29 [Epub ahead of print].
4. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2010;31:2369-429.
5. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lunqvist C, Crea F, Falk V, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute

myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2008;29:2909-45.

6. Kushner FG, Hand M, Smith SC, King SB, Anderson JL, Antman EM, et al. 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (Updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update): A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2009;120:2271.
7. Mehta SR, Granger CB, Eikelboom JW, Bassand JP, Wallentin L, Faxon DP, 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.
8. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357:2001-15.
9. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045-57.