

Recomendaciones para el uso de los antitrombóticos en la cardiología intervencionista

CONSEJO DE HEMODINAMIA Y CARDIOLOGÍA INTERVENCIONISTA

ALEJANDRO GARCÍA ESCUDERO, MARCELO CASEY, CARLOS SZJTEFMAN, VÍCTOR BERNARDI, OSCAR MENDIZ, JORGE BLUGUERMAN, RUBÉN PIRAÍNO, ANÍBAL DAMONTE, OSCAR CARLEVARO

La cardiología intervencionista ha avanzado notablemente en los últimos años, entre otros factores, por la generalización del uso de los *stents* coronarios y la aparición de los nuevos agentes antitrombóticos.

Las limitaciones de la terapéutica estándar con heparina no fraccionada y AAS impulsaron el desarrollo de nuevos agentes: la ticlopidina redujo significativamente la tasa de oclusión del *stent* coronario y permitió abandonar el uso de anticoagulación oral, los inhibidores de la glucoproteína IIB-IIIa redujeron en forma significativa la tasa de IAM periprocedimiento y el clopidogrel mejoró el perfil de seguridad de la ticlopidina, con un beneficio demostrado mediante su uso prolongado en poblaciones de alto riesgo clínico.

Probablemente los desarrollos futuros se basen en la posibilidad del reemplazo de la heparina no fraccionada por las heparinas de bajo peso molecular y en el uso de los antitrombóticos directos como el hirulog.

Estas recomendaciones surgen del Consejo de Hemodinamia de la SAC como una base orientadora para el cardiólogo intervencionista e incluso para el cardiólogo clínico.

Heparina no fraccionada

1. La dosis sugerida de heparina no fraccionada (HNF) para una ATC cuando no se infunde AGP IIB-IIIa es de 100 UI/kg, monitoreada con un TCA en busca de tiempos de 250 a 300 segundos con el método HEMOTEC y de 300 a 350 segundos con el método HEMO-CHROM. (1, 2)

2. La dosis sugerida de HNF con abciximab es de 70 UI/kg, con tiempos de TCA de alrededor de 200 segundos. (3)

3. En la literatura no hay datos que avalen el uso de la dosis de heparina utilizada con abciximab cuando se infunden otras AGP IIB-IIIa, pero sería recomendable reducir la dosis con el objetivo de lograr tiempos de TCA que no superen los 300 segundos. (4)

4. Es recomendable iniciar el procedimiento con sólo 70 UI/kg de heparina hasta que se sepa si se uti-

lizarán o no AGP IIB-IIIa y agregar luego, si no se usarán inhibidores, una dosis adicional de HNF hasta llegar a una dosis de 100 UI/kg.

5. En el caso de realizar una ATC antes de usar heparina o fibrinolíticos se recomienda determinar el valor basal del TCA (dado que el método de TCA mide la coagulación global), con el objetivo de descartar una prolongación del TCA previa y de indicar una reducción en la dosis de heparina hasta alcanzar el valor de TCA ideal:

Si el TCA es de 250-300 segundos: agregar 25 UI/kg.

Si el TCA es de 200-250 segundos: agregar 50 UI/kg.

Si el TCA es de 150-200 segundos: agregar 75 UI/kg.

6. Dada la diferencia entre los métodos de TCA utilizados, deben establecerse los valores de TCA óptimos en cada Servicio, acordes con el método.

Inhibidores de la glucoproteína IIB-IIIa

1. Intervención coronaria percutánea en el contexto de síndromes isquémicos agudos sin elevación del segmento ST, de alto riesgo clínico. (5, 6)

2. Angioplastia primaria de IAM: su indicación debería limitarse a los pacientes con mayor compromiso hemodinámico o con IAM anterior extenso, o para aquellos pacientes con IAM con mayor riesgo de compromiso hemodinámico por afectación de otros vasos, dado que hasta el momento la evidencia de su eficacia es menor que en el caso de la angina inestable dado que por ahora sólo se han publicado estudios aleatorizados en los que se utilizó abciximab. (7)

3. En el caso de ATC en pacientes con diabetes, sólo se demostró una reducción significativa de los eventos clínicos con el uso de abciximab (6) y tirofibán en el análisis de subgrupos de pacientes incluidos en estudios aleatorizados, por lo que la recomendación es de menor consistencia.

Dosis de abciximab (8)

Esquema EPILOG: bolo de 0,25 mg/kg + infusión de 0,125 µg/kg/min (máximo: 10 µg/min) durante 12 horas post-ATC.

Dirección para separatas:

Dr. Alejandro García Escudero - Caseros 352 - (1706) Haedo, Provincia de Buenos Aires, Argentina - e-mail: agarciaescudero@sinectis.com.ar
Dr. Marcelo Casey - Santos Dumont 3743 - 3° A - (1427) Buenos Aires, Argentina - e-mail: mcasey@infovia.com.ar

Esquema CAPTURE: para pacientes con angina inestable de alto riesgo, en plan de ATC dentro de las próximas 24 horas: bolo de 0,25 mg/kg + infusión de 0,125 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (máximo: 10 $\mu\text{g}/\text{min}$) durante 18-24 horas pre-ATC, que se continúa durante 2 horas post-ATC. Se debe administrar con filtros de microagregados para reducir la incidencia de trombocitopenia.

Dosis de eptifibatide (8)

Esquema ESPRIT: doble bolo de 180 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (separados por 10 minutos) + infusión 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ durante 24 horas post-ATC.

Esquema PURSUIT: bolo 180 $\mu\text{g}/\text{kg}$ + infusión de 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ durante 36 horas pre-ATC y se continúa durante 12-24 horas post-ATC.

No se recomienda la dosis utilizada en el estudio IMPACT-II, (8) que probablemente se vinculó a un grado insuficiente de inhibición plaquetaria, lo cual se tradujo en una falta de reducción significativa de los eventos.

Dosis de tirofiban (8)

Esquema RESTORE: bolo de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ + infusión de 0,15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ durante 24-36 horas post-ATC.

Esquema PRISM +: bolo de 0,4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ durante 30 minutos + infusión de 0,10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ durante 48 horas pre-ATC y durante 12-24 horas post-ATC.

Este esquema de dosis es probablemente el más aconsejable, porque en un subestudio del ensayo TACTICS (9) se demostró que el tiempo mínimo de infusión (pre-ATC) reduce el componente trombótico y mejora el flujo es de 21 horas. Cabe destacar, sin embargo, que la población de estos ensayos no fue similar y que la tasa de uso de *stents* y de tienopiridinas fue diferente. Debe tenerse en cuenta que según los hallazgos del ensayo GOLD (10) el grado de inhibición plaquetaria es predictor de las complicaciones post-ATC.

Es importante tener en cuenta que en caso de insuficiencia renal severa (*clearance* de creatinina < 30 ml/min), dado que el eptifibatide y el tirofiban se metabolizan por vía renal, se debe reducir la dosis del bolo al 50% en caso de uso de estos fármacos.

Las dosis mencionadas aquí son las aprobadas por la FDA y la ANMAT y el uso de dosis menores no se ha estudiado y podría aumentar las complicaciones isquémicas al no lograrse un nivel adecuado de inhibición de la agregación plaquetaria, como lo demuestra el ensayo GOLD. (10)

Heparinas de bajo peso molecular (HBPM)

1. Los pacientes que reciben heparina de bajo peso molecular en dosis anticoagulante pueden derivarse para un procedimiento diagnóstico o terapéutico coronario dentro de las últimas 8 horas de la última inyección subcutánea sin necesidad de administración adicional de HNF. Luego de 8 a 12 horas pos-HBPM, debe administrarse un bolo adicional de 0,3 mg/kg

ABREVIATURAS

AAS	Ácido acetilsalicílico
AGP IIb-IIIa	Antiglicoproteínas IIb-IIIa
ANMAT	Administración Nacional Medicamentos, Alimentos y Tecnología
ATC	Angioplastia coronaria
CRM	Cirugía de revascularización miocárdica
FDA	Food and Drug Administration
HNF	Heparina no fraccionada
IAM	Infarto agudo de miocardio
TCA	Tiempo de coagulación activado

EV y más allá de las 12 horas debería realizarse el procedimiento con la dosis de rutina de HNF. (11)

2. Ya existen datos en la literatura sobre el uso enoxaparina EV en dosis de 1 mg/kg o de 0,75 mg/kg si utilizamos inhibidores Gp IIb-IIIa, que mostró eficacia y seguridad equivalentes. Los introductores pueden retirarse a las 6 horas posprocedimiento, sin necesidad de controles de laboratorio intra-ATC o post-ATC, (12-14)

Ticlopidina y clopidogrel

1. El clopidogrel debe administrarse en una dosis de carga de 300 mg. La evidencia sumada de los ensayos PCI-CURE y CREDO indica que debe administrarse como mínimo 6 horas pre-ATC.

El uso concomitante de ácido acetilsalicílico se relacionó con riesgo hemorrágico, por lo que la dosis de AAS debe reducirse a 100 mg/día.

2. En la periangioplastia coronaria electiva o angor crónico estable e implante de *stent* la dosis es: clopidogrel (75 mg/día) + AAS (75-160 mg/día) durante 30 días.

3. En la angina inestable y en el IAM sin elevación del segmento ST (síndromes coronarios agudos) se recomienda usar AAS + clopidogrel por un período de 9 a 12 meses. (16-18) El inicio del uso de antiagregantes plaquetarios debería posponerse hasta después de conocer la anatomía coronaria por el riesgo de complicaciones hemorrágicas (19) en pacientes con altas chances de requerir una CRM.

4. En presencia de alergia o intolerancia al AAS, las tienopiridinas constituyen una opción de tratamiento. La opción de clopidogrel sobre ticlopidina es una opción basada exclusivamente en la seguridad y el efecto de dosis de carga alcanzado con el clopidogrel. (5)

Agradecimientos

Agradecemos la revisión crítica de los Dres. Liliana Grinfeld y Alfredo Rodríguez.

BIBLIOGRAFÍA

- Cohen M. Monitoring anticoagulation during percutaneous coronary interventions. *J Thromb Thrombolysis* 1995;1:285-8.
- Smith SC Jr, Dove JT, Jacobs AK, Kennedy JW, Kereiakes D, Kern MJ, et al. ACC/AHA guidelines for percutaneous coronary

intervention (revision of the 1993 PTCA guidelines)- executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty) endorsed by the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *Circulation* 2001;103:3019-41.

3. Lincoff AM, Tchong JE, Califf RM, Bass T, Popma JJ, Teirstein PS, et al. Standard versus low-dose weight-adjusted heparin in patients treated with the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antibody fragment abciximab (c7E3 Fab) during percutaneous coronary revascularization. PROLOG Investigators. *Am J Cardiol* 1997;79:286-91.

4. Gibson M. An activated clotting time of < 250 is associated with higher adverse event rates: TACTICS TIMI 18 Substudy. *Circulation* 2001;104:17:II387.

5. ACC/AHA Guideline update for the management of patients with unstable angina and non ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1366-74.

6. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2002;23(23):1809-40. No abstract available. Erratum in: *Eur Heart J* 2003;24:485.

7. Karvouni E, Katritsis DG, Ioannidis JP. Intravenous glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists reduce mortality after percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:26-32.

8. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, White H, Theroux P, Van de Werf F, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet* 2002;359:189-98.

9. Gibson M. Early initiation of tirofiban therapy before percutaneous intervention is associated with improved flow and tissue level perfusion: a TACTICS TIMI 18 substudy. *Circulation* 2001;104:17:II-548.

10. Steinhubl SR, Talley JD, Braden GA, Tchong JE, Casterella PJ, Moliterno DJ, et al. Point-of-care measured platelet inhibition

correlates with a reduced risk of an adverse cardiac event after percutaneous coronary intervention: results of the GOLD (AU-Assessing Ultegra) multicenter study. *Circulation* 2001;103:2572-8.

11. Montalescot G, Cohen M. Low molecular weight heparins in the cardiac catheterization laboratory. *J Thromb Thrombolysis* 1999;7:319-23.

12. Kereiakes D, Grines C, Fry E, et al. Abciximab-enoxaparin during percutaneous coronary interventions: Results of the NICE 1 and 4 trials. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:92A.

13. Collet JP, Montalescot G, Lison L, Choussat R, Ankri A, Drobinski G, et al. Percutaneous coronary intervention after subcutaneous enoxaparin pretreatment in patients with unstable angina pectoris. *Circulation* 2001;103:658-63.

14. Ferguson J, Antman E, Bates E, et al. The use of enoxaparin and IIb-IIIa antagonists in ACS, including PCI: final results of the NICE 3 study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(Suppl):648A.

15. Solet DJ, Zacharski LR, Plehn JF. The role of adenosine 5'-diphosphate receptor blockade in patients with cardiovascular disease. *Am J Med* 2001;111:45-53.

16. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.

17. Mehta S. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527-33.

18. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, et al. CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2411-20.

19. Berger PB, Steinhubl S. Clinical implications of percutaneous coronary intervention-clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events (PCI-CURE) study: a US perspective. *Circulation* 2002;106:2284-7.