Artículo de Revision

Estado actual del uso de anticoagulantes en síndromes coronarios agudos: bivalirudina, fundaparinux y heparinas de bajo peso molecular



Dr. Nicolás Veas P
Hospital Sótero del Río, Clínica Universidad de los Andes.
Chile, Santiago de Chile

La terapia anticoagulante es utilizada de rutina en los síndromes coronarios agudos (SCA) como complemento a las terapias antiagregantes y de reperfusión miocárdicas. Las drogas mayormente usadas han sido la enoxoparina y la heparina no fraccionadas (HNF), con amplio beneficio demostrado en morbimortalidad. En los últimos años han surgido nuevas terapias como el Fondaparinux o la Bivalirudina, con distintos perfiles de eficacia y seguridad. La elección y sus posibles combinaciones genera un desafío en la práctica clínica. En esta revisión describiremos el uso de estos anticoagulantes en los SCA.

I-Bivalirudina:

La Bivalirudina se une directamente a la trombina, inhibiendo la conversión de fibrinógeno a fibrina inducida por la trombina. Se administra vía endovenosa, siendo su efecto anticoagulante más predecible que las HNF, dado que el fármaco no se une a las proteínas plasmáticas. Es eliminada vía renal y tiene una vida media de 25 min. después de terminada la infusión.

Fue evaluada inicialmente en el estudio ACUITY, donde se randomizaron 13.819 pacientes con SCA con riesgo moderado a alto que iban a una estrategia invasiva. Se realizaron 3 tipos de terapias: 1- Heparina de bajo peso molecular (HBPM) o HNF con inhibidores de GP IIb/IIIa, 2- Bivalirudina con inhibidores de GP IIb/IIIa, 3- Bivalirudina sola. La mayoría de los pacientes recibió clopidogrel (300mg) previo a la intervención asociado a Aspirina. La bivalirudina sola fue “no-inferior” a la terapia estándar HBPM/HNF asociado a inhibidores de GP IIb/IIIa. El punto final combinado de isquemia fue similar entre los grupos (7.8% versus 7.3%; HR: 1.08; p:0,32). La gran diferencia fue en las tasas de sangrado mayor siendo significativamente menor en el grupo de bivalirudina (3% versus 5.7%; HR: 0.53; p<0.001) (1). Una ventaja agregada es que puede ser monitorizada durante la intervención en la sala de hemodinamia mediante el tiempo de coagulación activado (ACT).

En el contexto de una angioplastia primaria (AP), dado que inhibe la formación de fibrina a través de bloquear la agregación plaquetaria inducida por trombina, se vuelve un medicamento ideal en este escenario. Los resultados del estudio HORIZONS-AMI (2), nos da una fuerte evidencia para recomendar bivalirudina en SCA con elevación del segmento ST (SCACEST), demostrando que, al ser comparada con HNF e inhibidores de GP IIb/IIIa, reduce significativamente los riesgos de sangrado.

Existió un leve aumento en trombosis de stent precoz, pero se observó una reducción en la mortalidad observada a los 30 días y a los 3 años. Por lo anterior, tiene una recomendación clase I por las guías

de la ACCF-AHA y por la ESC e incluso recomiendan su uso por sobre la combinación de HNF y inhibidores de GP IIb/IIIa. Esta última sociedad solo recomienda la HNF en aquellos pacientes que no han sido tratados con bivalirudina o enoxoparina, sugiriendo que la HNF no debe ser el anticoagulante de primera elección. La ACCF-AHA otorga una recomendación clase IIa para el uso de bivalirudina como monoterapia sobre la combinación de HNF más inhibidores de GP IIb/IIIa en los pacientes con alto riesgo de sangrado.

Dosis: 0.1mg/kg dosis de carga, seguido de 0.25mg/kg por hora. En pacientes manejados con estrategia invasiva precoz. Se continúa hasta el estudio coronario o la angioplastia. Con uso provisorio de inhibidores de GP IIb/IIIa y siempre tratados con doble antiagregación plaquetaria.

II- Fondaparinux

Es una molécula polisacárida sintética y el único inhibidor selectivo del Factor X activado disponible para uso clínico. El Fondaparinux se absorbe de buena manera cuando es administrado de forma subcutánea. Tiene una vida media de 17 horas, permitiendo una sola dosis de administración diaria. Dado que tiene excreción renal, está contraindicado con Clearance de Creatinina menor a 30ml/min. No requiere monitorización de actividad de anti-Xa y no modifica los parámetros habituales de anticoagulación como el KPTT o el ACT. En los SCA se utiliza con dosis de 2.5mg por vía subcutánea (SC) por día por toda la hospitalización o hasta que se realice la angioplastia coronaria. En el estudio Oasis-5 (3) los pacientes fueron randomizados para recibir fondaparinux 2.5mg SC al día o enoxoparina 1mg/kg SC, 2 veces al día por 8 días. La incidencia del punto final compuesto para isquemia a los 9 días fue similar entre ambos fármacos, pero el sangrado mayor fue significativamente menor en el grupo de fondaparinux.

Para evitar la trombosis de catéteres asociado, se recomienda utilizar anticoagulantes con actividad anti-IIa. Una posibilidad es HNF 85 UI/kg en dosis de carga al momento del estudio coronario invasivo (disminuir a 60 UI/kg en caso de uso concomitante con inhibidores de GP IIb/IIIa). En aquellos pacientes que requieren una angioplastia primaria en contexto de infarto con elevación del ST, no se recomienda el uso de fondaparinux, siendo clase III en las guías de la ACCF-AHA y de la ESC, por el riesgo de trombosis de catéter. Sin embargo en aquellos pacientes que fueron sometidos a fibrinólisis, específicamente con estreptoquinasa y basado en el estudio OASIS-6 (4), la recomendación de uso de fondaparinux sigue siendo clase I en las guías de ACCF-AHA y IIa en la ESC, por los 8 días siguientes o hasta que se programe el estudio invasivo.

Dosis: 2.5mg día SC continuado durante la hospitalización o hasta que se realice la angioplastia. Si ésta se realiza en el tiempo que el paciente siga con Fondaparinux se debe asociar con un refuerzo de HNF.

III- Heparinas de Bajo Peso Molecular:

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) tienen un peso molecular de aproximadamente 1/3 de las heparinas no fraccionadas (HNF), teniendo una actividad balanceada anti Xa y anti IIa. Las HBPMs son fácilmente absorbidas posterior a la administración subcutánea teniendo una menor actividad plaquetaria (5). La actividad anticoagulante de las HBPM no requiere monitoreo de rutina. En los

síndromes coronarios sin elevación del ST (SCASEST), la dosis de enoxaparina es de 1 mg/kg subcutánea cada 12 horas. Una dosis inicial de 30 mg endovenoso se podría usar en pacientes seleccionados. En la presencia de un deterioro de la función renal severo (Cl Cr < 30 mL/min), la dosis debe reducirse a 1 mg/Kg subcutánea una vez al día, debiendo considerarse el uso de heparina no fraccionada en este subgrupo de pacientes. El cálculo del Cl Cr debe ser considerado ante el uso de una HBPM.

En el estudio ESSENCE (6), en pacientes con SCA, la tasa de eventos isquémicos recurrentes y procedimientos diagnósticos y terapéuticos fue reducida significativamente con el uso de enoxaparina en el corto plazo, manteniéndose este beneficio hasta 1 año.

En el estudio SYNERGY en los pacientes con un SCASEST de alto riesgo tratados con una estrategia invasiva precoz, no se encontraron diferencias significativas en muerte o infarto a los 30 días entre los randomizados a enoxaparina vs HNF. Hubo más sangrados mayores en aquellos tratados con enoxaparina, sin haber una diferencia significativa en los sangrados severos (GUSTO) o transfusiones. La mayor incidencia de sangrados podría haber sido relacionada a pacientes randomizados a enoxaparina que recibieron heparina no fraccionada en el mismo tiempo de la angioplastía (7,8).

En pacientes cursando un SCACEST la anticoagulación con enoxaparina durante la hospitalización o hasta que la angioplastia sea realizada tiene una recomendación clase I con un nivel de evidencia tipo A en las últimas guías de la ACC-AHA. En este contexto, han sido menos estudiadas que la HNF, la cual se ha transformado en una estrategia de uso común y bien probada para el manejo de estos pacientes. Contamos con los resultados del estudio ATOLL (9) donde se comparó las HNF vs enoxaparina, no logrando una diferencia estadística en el punto final combinado.

Conflicto de interés: ninguno.

Bibliografía

1-Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, White HD, Pocock SJ, Ware JH, Feit F, Colombo A, Aylward PE, Cequier AR, Darius H, Desmet W, Ebrahimi R, Hamon M, Rasmussen LH, Rupprecht HJ, Hoekstra J, Mehran R, Ohman EM. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2006;355:2203–2216.

2- Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. N Engl J Med 2008;358: 2218e2230.

3- Shamir R. Mehta, MD, MSC, FACC,* Christopher B. Granger, MD, FACC,†John W. Eikelboom, MD, MSC. J Am CollCardiol 2007;50:1742–51. Efficacy and Safety of Fondaparinux Versus Enoxaparin in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Percutaneous Coronary Intervention Results From the OASIS-5 Trial

4- 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: 1519e1530.

5- Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, et al. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141:e24S–43S.

6- Goodman SG, Cohen M, Bigonzi F, et al. Randomized trial of low molecular weight heparin (enoxaparin) versus unfractionated heparin for unstable coronary artery disease: one-year results of the ESSENCE Study. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q Wave Coronary Events. J Am CollCardiol 2000;36:693–8.

7- Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V, et al. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview. JAMA 2004;292:89–96.

8- White HD, Kleiman NS, Mahaffey KW, et al. Efficacy and safety of enoxaparin compared with unfractionated heparin in high-risk patients with non- ST-segment elevation acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention in the Superior Yield of the New Strategy of Enoxaparin, Revascularization and Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors (SYNERGY) trial. Am Heart J 2006;152:1042–50.

9-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.