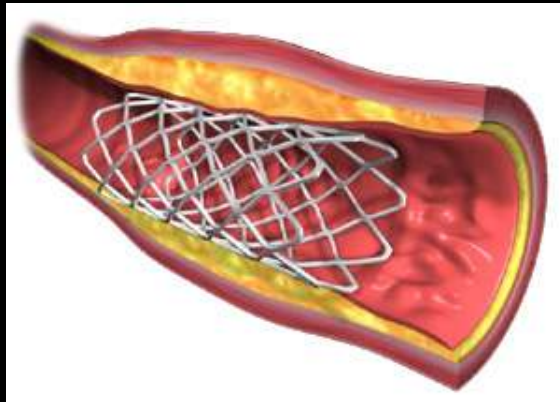


A full moon is visible in the upper left corner of the slide, set against a black background filled with numerous small white stars. The text is centered and written in a white, handwritten-style font.

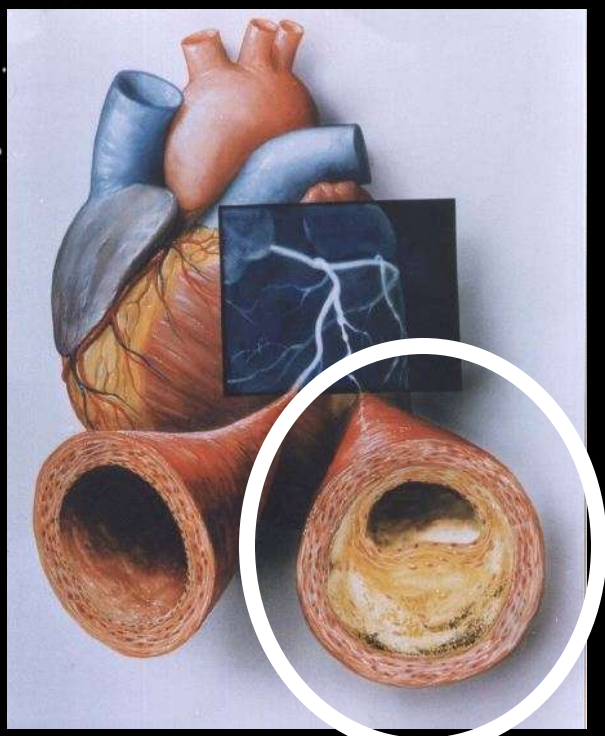
balance entre complicaciones  
hemorrágicas e isquémicas  
en el SCA



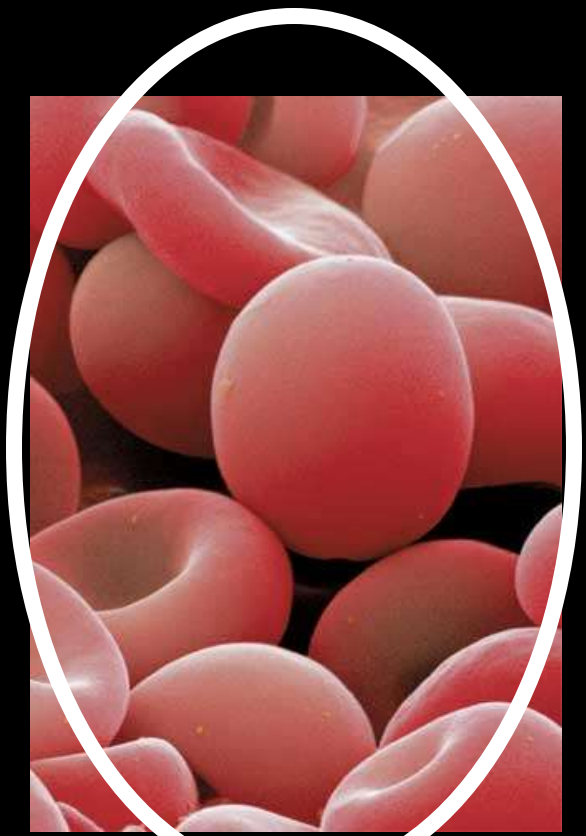
Antiagregantes  
plaquetarios  
Anticoagulantes  
Antitrombóticos

1° ↑↑ éxito en la revascularización

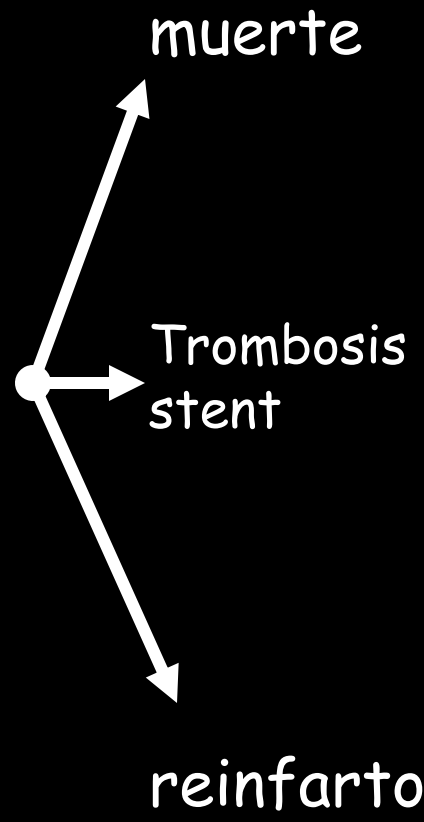
2° ↓↓ complicaciones trombóticas en el SCA



1°



2°





## CRITERIOS DE SANGRADO MAYOR

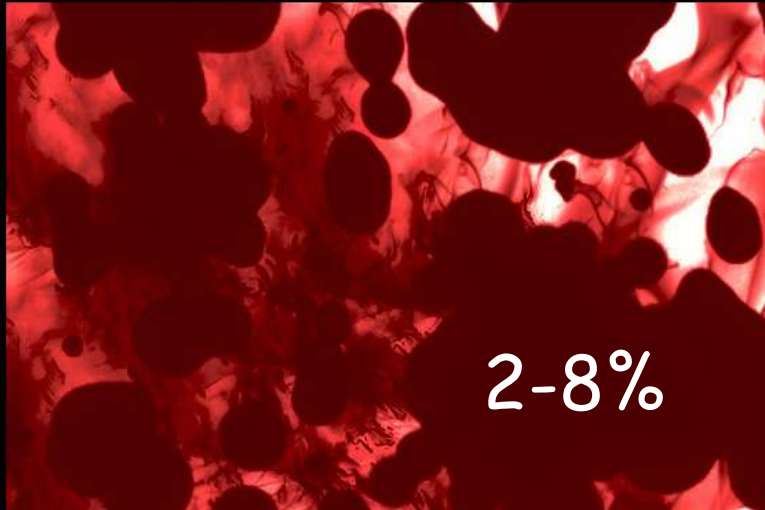
**TIMI**:

- . Descenso Hb 5 g/dl
  - . Descenso Hto 15%
  - . Hemorragia cerebral
- 

## CRITERIOS DE SANGRADO GRAVE

**GUSTO**:

- . Si hay compromiso hemodinámico
- . Hemorragia cerebral



heparina

ACO

clopidogrel

## GRACE


- . + 24000 pac con SCA
- . Complicaciones hemorrágicas mayores del 5,5% de los que recibieron revascularización percutánea

## CRUSADE

- . Se utilizó la transfusión como marcador de sangrado
- . + del 15% de pac

heparina

antag.  
RIIbIIIa

- 
- . Mucha información sobre la isquemia recurrente
  - . Datos de pronóstico del sangrado conflictivos
  - . Complicaciones hemorrágicas aumentan la mortalidad hospitalaria 4 veces en el SCA

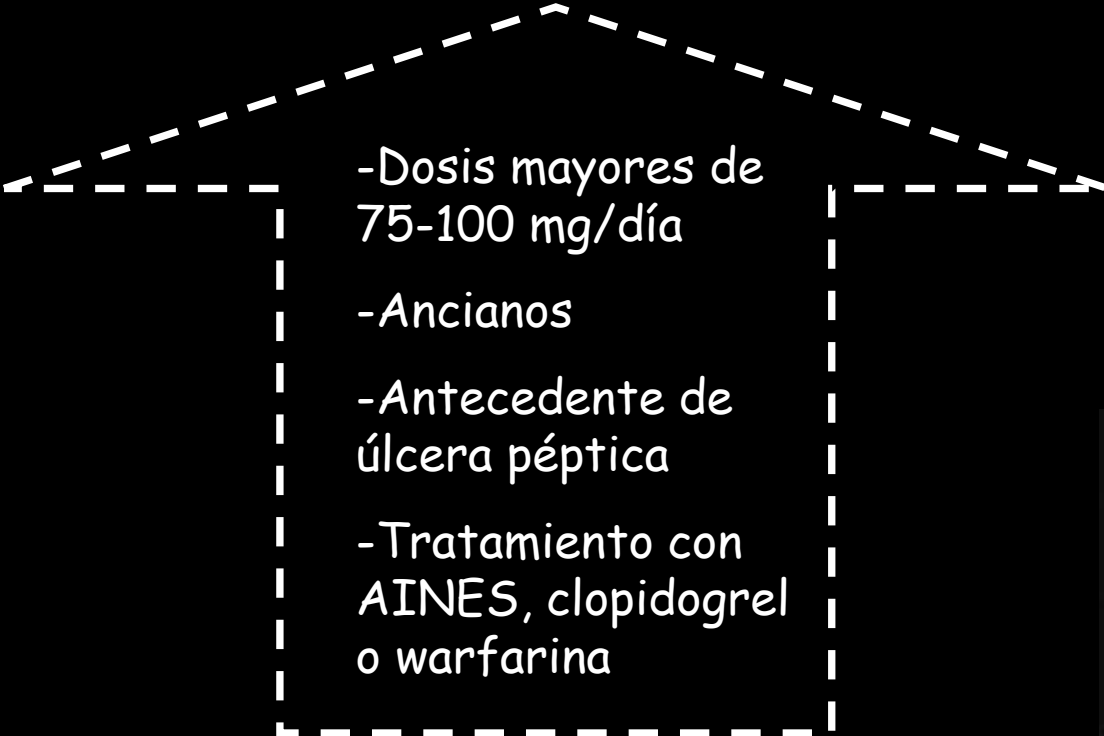
	sangrado leve	hemorragia intensa
Mortalidad al mes	1,6%	10,6%

hemorragia ➡ isquemia



# AAS

- . Riesgo de sangrado mayor es 1-2 episodios por 1000 pacientes tratados
- . Riesgo de sangrado intracraneal es 1-2 episodios por 10000 pacientes tratados



- Dosis mayores de 75-100 mg/día
- Ancianos
- Antecedente de úlcera péptica
- Tratamiento con AINES, clopidogrel o warfarina





## ¿COMO ES DE SEGURA LA TRIPLE TERAPIA ANTITROMBÓTICA?

### ¿ PUEDE AÑADIRSE HBPM O WARFARINA A LA DOBLE TERAPIA DE ANTIAGREGACION PLAQUETARIA?

Khurram Z, Chou E, Minutello R, Bergman G, Parikh M, Naidu S, Wong SC, Hong MK. Combination therapy with aspirin, clopidogrel and warfarin following coronary stenting is associated with a significant risk of bleeding. *J Invasive Cardiol* 2006;18:162-164.

Orford JL, Fasseas P, Melby S, Burger K, Steinhubl SR, Holmes DR, Berger PB. Safety and efficacy of aspirin, clopidogrel, and warfarin after coronary stent placement in patients with an indication for anticoagulation. *Am Heart J* 2004;147:463-467.

Karjalainen PP, Porela P, Ylitalo A, Vikman S, Nyman K, Vaittinen MA, Airaksinen TJ, Niemela M, Vahlberg T, Airaksinen KE. Safety and efficacy of combined antiplatelet-warfarin therapy after coronary stenting. *Eur Heart J* 2007;28:726-732.





# supuesto clínico

Paciente de 80 años, con AP de fumador, úlcera péptica, DM, HTA e hipercolesterolemia. Ingresado en UCI por signos clínicos y criterios ECG de SCASEST, de 6 h de evolución. Riesgo TIMI 3.

¿cuál es el tratamiento que debo administrar a este paciente?



# PERFIL CLINICO DEL PACIENTE:

1. Identificar subgrupos de mayor riesgo
2. Elección del tratamiento antitrombótico
3. Empleo de dosis adecuada junto con optimización del intervencionismo coronario



# 1. Identificar subgrupos de mayor riesgo

Factores de predicción de sangrado en pacientes con SCASEST, según el registro GRACE:

historia de sangrado

cateterismo derecho

inotrópicos

inhibidores de la GPIIb-IIIa

historia de IR

sexo femenino

edad

TAm

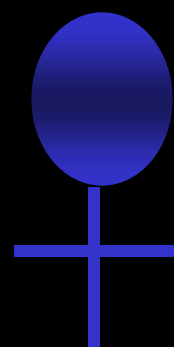
HBPM



Origen multifactorial:

- . deterioro función renal (mayor sensibilidad a agentes anticoagulantes)

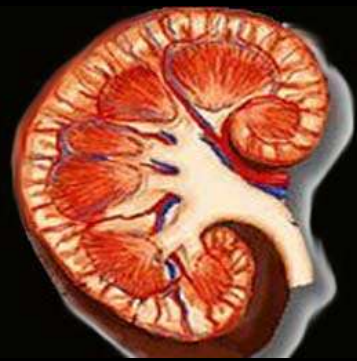
- . enfermedad vascular periférica (favorece el sangrado en el punto de acceso)



- . > propensión a las complicaciones vasculares postcateterismo
- . > anticoagulación (por < IMC)

Eur Heart J.2003;24:1815-23

Eur Heart J.2007; 28:1936-45



- . Alteraciones de la coagulación
- . Disfunción plaquetaria
- . Disminución de aclaramiento de los distintos fármacos antitrombóticos



Factores de predicción de sangrado despuesde IPC por vía femoral:

VARIABLES	PUNTOS
Balón de contrapulsación	5
Edad	0 para < 55 a y 3 puntos por cada 10 a > de 55 a
Sexo femenino	3
Inhibidores de la GP IIbIIIa	3
Aclaramiento de Cr < 60 ml/ min/ 1,73	2
Anemia (hto hombre < 39%, mujer < 36%)	2
HBPM en las 48 h previas	2

Riesgo de sangrado: 0 puntos, 1%; 2-6 puntos, 1,5%; 7-9 puntos, 2,6%;  
> o = 10 puntos, 5,4%



## 2. Elección del tratamiento antitrombótico y anticoagulante

. + riesgo cuanto + tratamientos antiagregantes y anticoagulantes, sobretodo si se asocian a tratamiento fibrinolítico

Factores de predicción de hemorragia intracraneal con tratamiento fibrinolítico:

VARIABLES	PUNTOS
>75 a	1
Mujer	1
Varón < 80 Kg y mujer < 65 Kg	1
Raza negra	1
Antecedentes de ACV	1
Alteración de la coagulación	1
PAs > 160 mm Hg	1
Fibrinolíticos fibrinoespecíficos (2ª y 3ª generación)	1

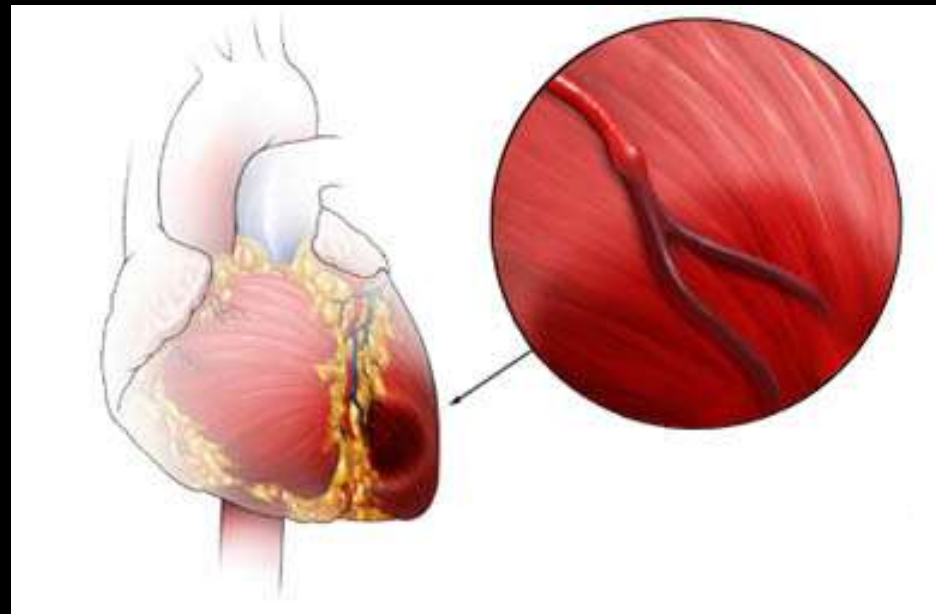
> 0 = 5 puntos: riesgo sangrado intracraneal > 4%



# TNK-tPA

TENECTEPLASA

- . Bolo único ajustado a peso
- . Asociado a HNF, HBPM, o fondaparinux







# inhibidores de GP IIb/IIIa

- . En el registro GRACE, incidencia del sangrado del 6,5%. Factor predictor independiente de sangrado
- . Pérdida de beneficio en > 70 a, mientras que el riesgo hemorrágico aumenta considerablemente
- . Valoración precisa de este tratamiento en mujeres ya que se ha detectado un menor beneficio en la disminución de episodios isquémicos con mayor tasa de complicaciones hemorrágicas. (*lancet* 2002; 359:189-198)

TIROFIBAN (agrestat®)

EPTIFIBATIDA (integrilín®)

ABCIXIMAB (reopro®)



# heparinas

. HBPM más frecuente, ENOXAPARINA, por su mayor comodidad aportando similar eficacia a HNF

. En IR grave se recomienda el uso de HNF ya que aunque no protege contra complicaciones hemorrágicas, es más fácil controlar el grado de anticoagulación, y en caso de hemorragia su efecto puede ser antagonizado.

Estudio OASIS-5:

comparó FONDAPARINUX contra enoxaparina en pacientes con SCASEST. El 1º redujo de forma significativa el sangrado desde el primer día (incluso en pacientes con IR), manteniendo una tasa similar de muerte, IAM o ictus a los 9 días, que se mantenía al mes y a los 6 meses.

En el grupo de fondaparinux se observaron más casos de trombosis del catéter.



# clopidogrel

- . Es un profármaco que necesita metabolizarse en el hígado para ser activo.
- . Efecto antiagregante plaquetario dependiente de la dosis. Se tarda aprox 5 días en conseguir la inhibición plaq max si no se administra dosis de carga.
- . La mayor precocidad en el empleo inhibitorio max (cuando se requiere en situación aguda, intervencionismo coronario urgente) se consigue con dosis de carga de 600 mg. Tanto por su efecto acumulativo como por la lenta recuperación plaquetaria, esta no vuelve a la normalidad hasta despues de 7 días.

75 mg

dosis de mantenimiento

300 mg

dosis de carga inicial

600 mg

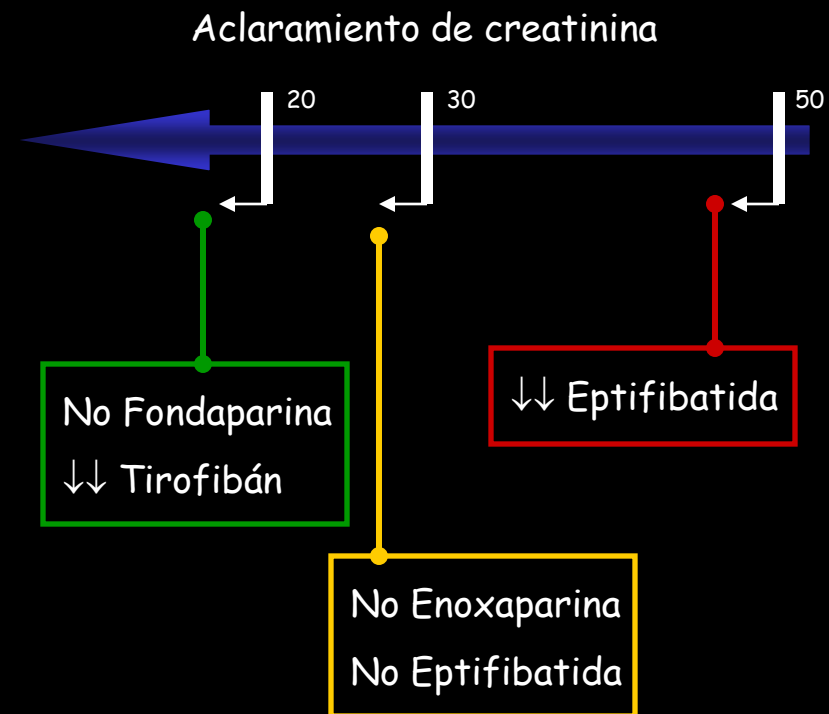
IPC urgente

## 2. Elección del tratamiento antitrombótico y anticoagulante

Se ha comprobado que entre un 14 y un 33% de los pacientes reciben exceso de dosis de los principales fármacos antitrombóticos o anticoagulantes (*Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. JAMA 2005; 294:3108-16*)

Para determinar la dosis es importante valorar:

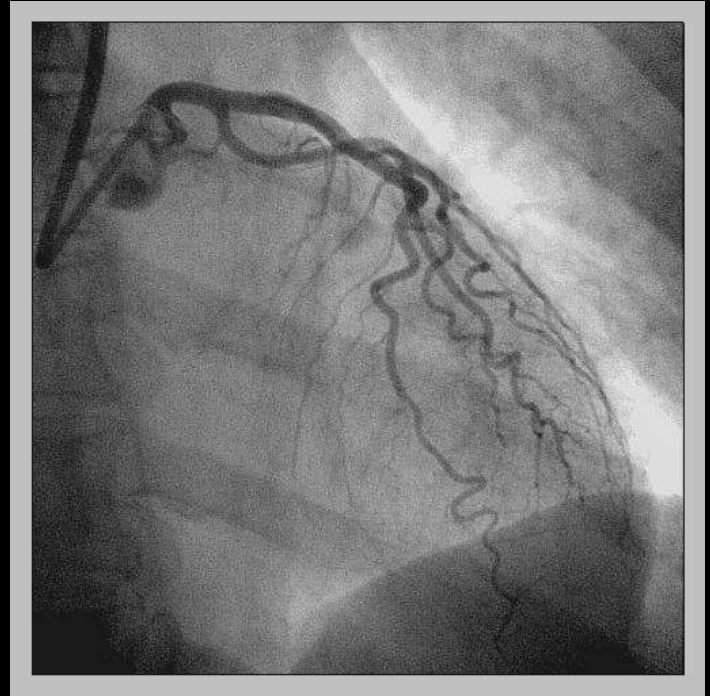
- Características basales del paciente
- Edad
- Sexo
- Peso corporal
- Presencia de otros antitrombóticos
- Cálculo del C creatinina



No recomendación de ajuste de dosis con ABCIXIMAB en IR. Precaución.

# 3. optimización del intervencionismo coronario

- . Evitar anticoagulación excesiva
- . HNF intracoronaria según peso del paciente, con reducción de la dosis si tiene perfusión de inh RIIbIIIa
- . Si el paciente ha recibido enoxaparina en las 8 h previas al cateterismo, no precisa nueva dosis de heparina
- . Anticoagulante con mejor perfil de seguridad es FONDAPARINUX, especialmente idóneo en los de > riesgo hemorrágico.
- . Otras estrategias para reducir las complicaciones hemorrágicas:
  - acceso por vía radial
  - uso de introductores más pequeños





# supuesto clínico

Paciente de 80 años, con AP de fumador, úlcera péptica, DM, HTA e hipercolesterolemia. Ingresado en UCI por signos clínicos y criterios ECG de SCASEST, de 6 h de evolución. Riesgo TIMI 3.

¿cuál es el tratamiento que debo administrar a este paciente?

ASPIRINA

CLOPIDOGREL

TIROFIBAN

HBPM

A las pocas horas, se aprecia hematemesis abundante, inestabilidad hemodinámica y caída del hto hasta 22%

## ¿qué hacemos?



# tratamiento del sangrado



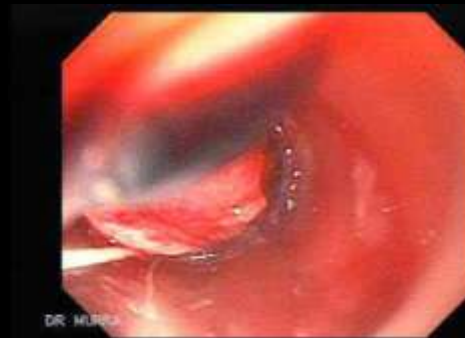
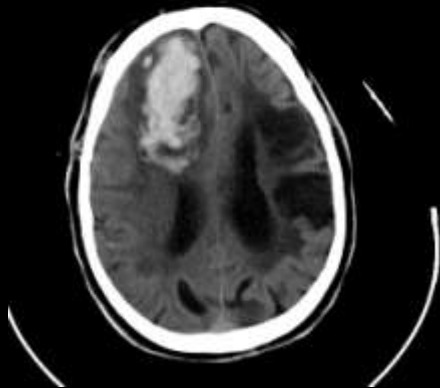
# tratamiento del sangrado

1. Interrumpir medicación
2. Fluidoterapia
3. Transfusión sanguínea
4. Técnicas invasivas o quirúrgicas

## hemorragia menor

. No requiere interrupción de tratamientos, a no ser que sea persistente

## hemorragia mayor







# hemorragia mayor

- . Intentar controlarlo de forma local
  - . Interrupción y neutralización del régimen antiplaquetario y anticoagulante
  - . En el caso de sangrado secundario a **AA** y **CLOPIDOGREL**, la única forma de antagonizar el efecto antiagregante es con la transfusión de plaquetas.
  - . La **HNF** puede ser inhibida con SULFATO DE PROTAMINA, lo cual neutraliza la actividad del factor IIa.
  - . Por **HBPM** o por **FONDAPARINUX**, se recomienda el uso de factor recombinante VIIa
  - . Si se ha administrado **TIROFIBAN** o **EPTIFIBATIDA** y el paciente tiene función renal normal, a las 4-8 h del cierre de la perfusión la hemostasia vuelve a la normalidad.
- Si hay que revertir inmediatamente, transfundir plaquetas, e incluso fibrinógeno
- En el caso de **ABCIXIMAB**, será necesario administrar plaquetas
- . La transfusión sanguínea para control de anemia y compromiso hemodinámico (generalmente no realizarla en pac estables con hto > 25% o hb > 8 g/l)



conclusiones



1. El sangrado mayor es actualmente la complicación más importante no cardíaca en el SCA
2. Hay que valorar el riesgo hemorrágico basándose en el perfil clínico del paciente
3. Elegir el tratamiento más adecuado
4. Optimizar el intervencionismo coronario con:
  - . menores dosis de anticoagulación
  - . acceso por vía radial
  - . dispositivos de cierre vascular



muchas gracias





# anticoagulantes orales

---

Reducen la cantidad de factores dependientes de la vitamina K, (factores II, VII, IX y X)

- riesgo bajo de sangrado mayor (0,3-0,5% / año) comparado con grupos control en pacientes bien controlados

## DETERMINANTES DEL SANGRADO

- . Intensidad del efecto anticoagulante
- . Características del paciente
- . Uso concomitante de otros fármacos que interfieren con la hemostasia
- . Duración del tratamiento



# fondaparina

---

-Es un pentasacárido que actúa como inhibidor selectivo del factor Xa de la coagulación

-Dosis: 2,5 mg/día sc

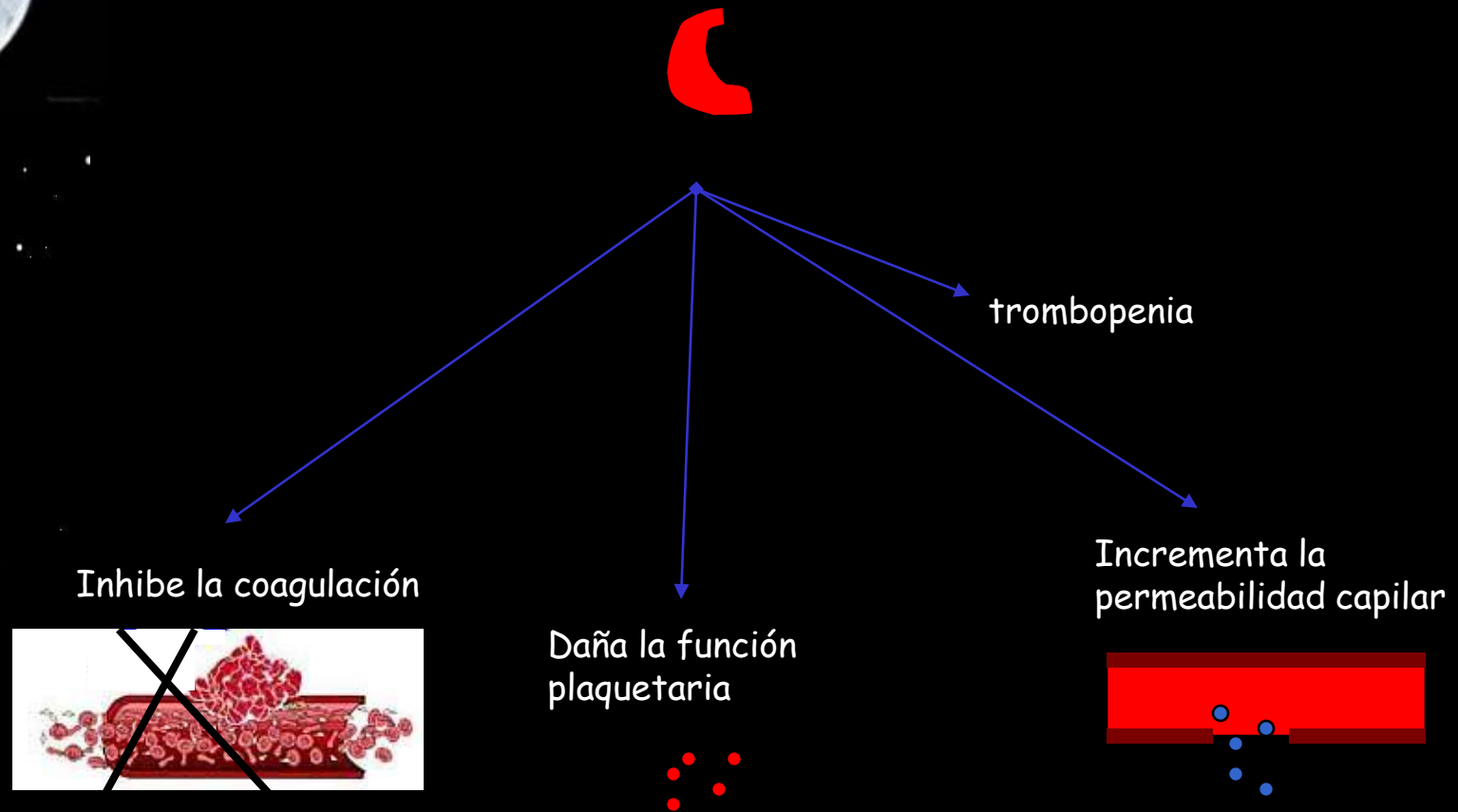
## Estudio OASIS-6:

comparó fondaparinux contra un grupo control (HNF y placebo) en pacientes con SCACEST. Tasa significativamente menor a los 30 días de muerte o reinfarto en el grupo de fondaparinux, con tendencia menor al sangrado, diferencias que se mantenían a los 6 meses (limitado a grupos que recibieron fibrinolisis o no reperfusión, pero no al grupo de angioplastia 1ª)

## Estudio OASIS-5:

comparó fondaparinux contra enoxaparina en pacientes con SCASEST. El 1º redujo de forma significativa el sangrado desde el primer día, manteniendo una tasa similar de muerte, IAM o ictus a los 9 días, que se mantenía al mes y a los 6 meses.

En el grupo de fondaparinux se observaron más casos de trombosis del catéter.



El riesgo de hemorragia mayor con heparina no fraccionada o con HBPM varía entre un 0 y un 2% dependiendo de la enfermedad subyacente, medicación administrada, intensidad y duración de tratamiento



# Uso concomitante de otros fármacos que interfieren con la hemostasia

anticoagulantes orales

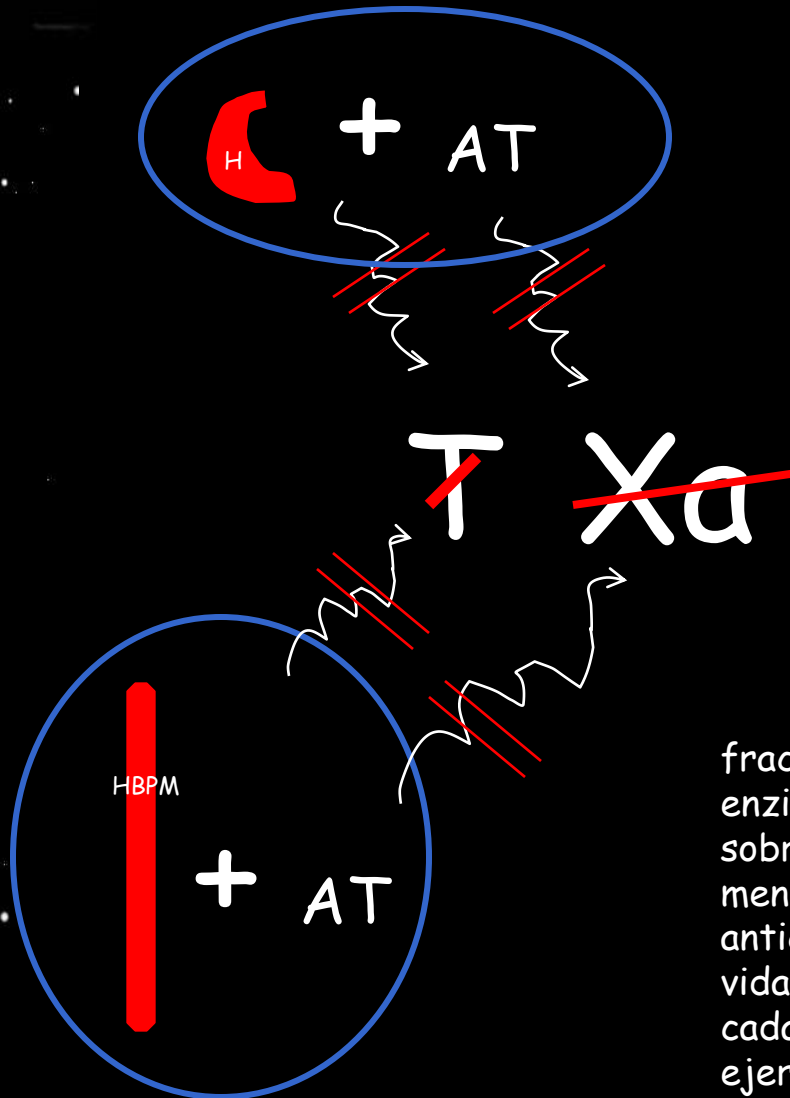
Study	intervention	indication	n° pac	bleeding		
				major	fatal	intracranial
Turpie Et al /1993	Warfarin plus placebo	Prosthetic heartt valves	184	4.1	0,7	0.7
	Warfarin plus aspirin 100 mg		186	5,2	0,6	1,5
Laffort et al /2000	VKA	Prosthetic heartt valves	120	8,3*	3	0
	VKA plus aspirin 200 mg		109	19,2	3	0
Altman et al /1996	Acenocumarol plus aspirin 100 mg	Prosthetic heartt valves	207	3,6	0,5	0,2
	Acenocumarol plus aspirin 600 mg		202	5,2	0,3	0,3

\* p=0,02

# heparina



El efecto anticoagulante de la heparina se ejerce a través de la activación de la antitrombina, que luego inhibe a la trombina y al factor Xa, entre otros factores de la coagulación.



Son derivados de la heparina no fraccionada obtenidos mediante la degradación enzimática o química de ésta. La principal ventaja sobre la heparina no fraccionada estriba en su menor unión a proteínas, lo que les da un efecto anticoagulante más predecible; tienen también una vida media más larga y permite una administración cada 12 h. Se unen también a la antitrombina para ejercer su efecto anticoagulante y son mejores inhibidores del  $FX_a$  que la heparina no fraccionada.



# aspirina

. Desde 1953

. Ampla evidencia científica tanto en prevención primaria como secundaria del IAM, ictus y muerte cardiovascular

. Inactiva de forma permanente la act ciclooxigenasa (COX1 y COX2)

. Vida media corta (15-20'). Pico plasmático a los 30-40', y el efecto inhibitorio de las plaquetas es patente a los 60', y una dosis de 100 mg, suprime la síntesis de TxA2

. Eficaz fco antitrombótico a dosis de 50-100 mg/día. A dosis de 75 mg/día ha demostrado ser efectivo para disminuir riesgo de IAM o de muerte por IAM.



# tienopiridinas

. Inhiben la agregación plaquetaria mediada por ADP de forma competitiva e irreversible

. **TICLOPIDINA**: 250 mg/día. Retraso para su efecto antiplaquetario de 5 a 7 días y en pacientes con AI una aparente falta de protección durante las 2 primeras semanas de tto. Neutropenia y PTT.

. **CLOPIDOGREL**: es un profármaco que necesita metabolizarse en el hígado para ser activo. Efecto antiagregante plaquetario dependiente de la dosis. Se tarda aprox 5 días en conseguir la inhibición plaq max si no se administra dosis de carga. La mayor precocidad en el empleo inhibitorio max (cuando se requiere en situación aguda, intervencionismo coronario urgente) se consigue con dosis de carga de 600 mg. Tanto por su efecto acumulativo como por la lenta recuperación plaquetaria, esta no vuelve a la normalidad hasta despues de 7 días. Complementariedad de mec de acción de AAS y clopidogrel.

. **PRASUGREL**: nueva tienopiridina, que tb precisa ser metabolizada para poder actuar en el R específico. 60 mg dosis de carga, y mantenimiento 10 mg/día.. Inhibición plaq mayor y más rápida que con clopidogrel. TRITON TIMI 38: prasugrel/clopidogrel (en SCA riesgo moderado-alto + IPC) prasugrel < n° episodios isquémicos pero más complicaciones hemorrágicas



# antagonistas RIIbIIIa

---

. La GP IIbIIIa en la superficie plaq es la vía final común de la agregación plaq. Es una integrina.

. **ABCIXIMAB** (REOPRO®): 0.15- 0.3 mg/kg produce una reducción rápida de la función plaq. Tras suspender la perfusión, la función plaquetaria se recupera en 24-48 h, y el t° de hemorragia en unas 12 h. ef 2°:hemorragia y trombocitopenia 1-2% de pac, a veces en las 2 primeras h, por debajo de 20000. suspender transfusión. Importante para el IPC (reducción en la incidencia de muerte, IAM, o revascularización urgente)

. **TIROFIBAN** (AGRASTAT®): vida media 1.6 h y tras cesar la transfusión el t° de hemorragia se recupera en 4 h. 0.4mcg/kg/min en 30´ , seguido de 0.1 mcg/kg/min. Reducir a la mitad en IR grave. Trombopenia por mecanismo inmunitario.

. **EPTIFIBATIDE** (INTEGRILIN®): alcanza la agregac plaq en 15´ y la mantiene 18 h. comparado con los otros, acción más rápida, más sostenida y más rápidamente reversible. En cualquiera de las fases de la IPC. no en ir grave. indicación: prevención de IAM precoz en pac con AI o IAM no Q con angor en las últimas 24 h con cambios ECG y/o con marcadores elevados. Mantener 20-24 h siguientes a la IPC.



# antagonistas R**II**b**III**a

---

. + FIBRINOLITICO: en SCACEST múltiples ensayos con ABCIXIMAB + fibrinolíticos y heparina. No beneficio y mayor tendencia a hemorragias sobretodo en < 75 a. actualmente ABCIXIMAB + la mitad de TNK en SCACEST puede ser considerado en pacientes seleccionados < 75 a en IAM ant, sin factores de riesgo para sangrado asi como los que van a someterse a angioplastia facilitada (J Am Coll Cardiol. Published on line Dec 10, 1997) no en >. No ensayos 75 a



## MONITORIZACION DE LA ANTIAGREGACION PLAQUETARIA

Agregometría

Citometría de flujo

PFA 100

Accumetrics VerifyNow®

Medición del Tx

Tromboelastografía

Coneplate System®

## MONITORIZACION DE LA TERAPIA ANTITROMBÓTICA

TTPA

T° de trombina

T° de reptilase

Antifactor Xa