

Anticoagulación durante el intervencionismo coronario

Iñigo Lozano, Pablo Avanzas y César Morís

Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. España.

Un apartado esencial del intervencionismo coronario percutáneo es la terapia anticoagulante. A pesar de la constante evolución de las técnicas percutáneas, la heparina no fraccionada continúa siendo la terapia más utilizada, debido fundamentalmente a la tradición y a la comodidad de su uso. Sin embargo, su utilización presenta inconvenientes, como la variabilidad en el efecto, la necesidad de controlarlo y la capacidad de activación de las plaquetas. Se dispone de otros fármacos que o bien han demostrado eficacia y seguridad o están en evaluación como alternativas a la heparina en el futuro. Nos referimos a las heparinas de bajo peso molecular, los inhibidores directos de la trombina y los pentasacáridos. En este capítulo se analizan los diferentes regímenes de anticoagulación con heparina no fraccionada, heparinas de bajo peso molecular y pentasacáridos. Los inhibidores directos de la trombina serán tratados en un capítulo posterior.

Palabras clave: Anticoagulantes. Angioplastia coronaria. Fármacos. Stent.

Anticoagulation in Percutaneous Coronary Intervention

Anticoagulation is an essential part of treatment in percutaneous coronary intervention. Despite the ongoing development of percutaneous techniques, unfractionated heparin remains the most commonly used drug, principally for historical reasons and because of familiarity with its use. However, there are some drawbacks: its effects are variable, its use must be monitored, and it can stimulate platelet activation. Today, there are a number of alternative drugs that could replace heparin in the future and whose efficacy and safety have either been demonstrated or are currently being investigated. These include low-molecular-weight heparins, direct thrombin inhibitors, and pentasaccharides. This article contains a discussion of anticoagulation regimens involving unfractionated heparin, low-molecular-weight heparins, and pentasaccharides. Direct thrombin inhibitors are discussed later.

Key words: Anticoagulants. Coronary angioplasty. Drugs. Stent.

INTRODUCCIÓN

La heparina no fraccionada (HNF) sirve como terapia anticoagulante desde el inicio del intervencionismo coronario (ICP) y sigue siendo, en la actualidad, el fármaco más utilizado. Sin embargo, a pesar de la costumbre y la sensación de comodidad del cardiólogo intervencionista con su uso, hay inconvenientes asociados con éste¹. Así, al tratarse de una preparación heterogénea de moléculas diferentes, se produce una variabilidad en su efecto, lo que conduce a la necesidad de controlarlo. Por otra parte, tiene capacidad de activación de las plaquetas que, aunque se compensa en parte con el uso de la aspirina, el clopidogrel y los inhibidores de los receptores de la glucoproteína (GP) IIb-IIIa, es perjudicial durante el ICP.

Hay alternativas a la HNF en el ICP. Se han publicado estudios sobre la eficacia y la seguridad de las heparinas de bajo peso molecular (HBPM)², STEEPLE y SYNERGY³, de los inhibidores directos de la trombina⁴ y de los pentasacáridos⁵ como el OASIS-5. El propósito de este artículo es revisar los mecanismos de acción, las propiedades farmacológicas y la evidencia clínica del uso de la HNF, la HBPM y pentasacáridos en el ICP. Los inhibidores directos de la trombina serán revisados en un capítulo posterior.

HEPARINA NO FRACCIONADA

La HNF está constituida por una mezcla de polímeros de glucosaminoglicanos con un peso molecular muy variable (5-30 kD). Su mayor actividad anticoagulante proviene de una única secuencia pentasacárida con una gran afinidad por la antitrombina III (AT III). La unión del pentasacárido a la AT III condiciona un cambio estructural en esta última que potencia su actividad inhibidora sobre los factores de la coagulación IIa (trombina), IXa, Xa y XIa. De ellos, la trombina es

Correspondencia: Dr. C. Morís.
Área del Corazón. Hospital Universitario Central de Asturias.
Celestino Villamil, s/n. 33006 Oviedo. España.
Correo electrónico: cesar.moris@sespa.pricast.es

ABREVIATURAS

ICP: intervencionismo coronario percutáneo
 HBPM: heparina de bajo peso molecular.
 HNF: heparina no fraccionada.
 SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST.
 SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

el factor más sensible a la heparina, pero requiere una longitud mínima de la cadena sacárida (18 sacáridos) de la heparina para que ésta pueda unirse simultáneamente a la AT III y a la trombina y ejercer su efecto anticoagulante en esa localización⁶. En cuanto a su vía de eliminación, las moléculas de heparina son metabolizadas en el sistema retículo-endotelial y eliminadas por el riñón. Las insuficiencias hepáticas y renal prolongan la vida media de la HNF. La heparina es una molécula grande que no pasa la barrera placentaria, por lo que se puede usar durante el embarazo⁷.

La HNF es el método antitrombótico clásico usado durante el ICP debido a su efecto anticoagulante, su bajo coste y a la facilidad de reversión de su efecto mediante la administración de protamina; sin embargo, el uso de la HNF se asocia con importantes limitaciones (tabla 1)⁸⁻¹¹. Éstas son la imposibilidad de predicción del efecto anticoagulante, la necesidad de controlarlo, la falta de consenso sobre cuál es la dosis adecuada para un procedimiento de ICP y, por último, el desarrollo de un estado transitorio de hipercoagulabilidad tras suspender su administración. Otros efectos adversos importantes son la inducción de trombocitopenia y la formación de anticuerpos antiheparina.

La utilización de la HNF durante las angioplastias coronarias se inició de forma empírica en un intento de evitar las complicaciones isquémicas agudas, ya que la oclusión aguda de la arteria tras la realización de una angioplastia llegaba a ocurrir hasta en el 12% de los casos¹². Para su control se utiliza el ACT (*activated clotting time*), ya que el TTP (tiempo parcial de tromboplastina) no es capaz de medir rangos de anticoagulación tan altos como los utilizados en los procedimientos de ICP. Inicialmente se consideraba que un valor de ACT superior a 300 s era el objetivo, ya que éste era el valor necesario para prevenir la trombosis en el circuito de cirugía extracorpórea¹³. Varios estudios demostraron una relación inversa entre los valores de ACT y la probabilidad de oclusión arterial¹⁴, incluso para valores más elevados de ACT, aunque los beneficios estaban anulados por un aumento de las hemorragias¹⁵. Además, otro estudio demuestra que esta relación tiene forma de «U», ya que un valor de ACT por encima de 400 s se asocia con un incremento im-

portante de las complicaciones isquémicas, lo que refleja un efecto paradójico protrombótico de la heparina en dosis altas. Actualmente todavía hay controversia sobre los valores óptimos que se deben alcanzar de ACT durante los procedimientos de ICP. En ausencia de tratamiento concomitante con fármacos inhibidores de la GP IIb/IIIa, algunos autores promueven la utilización de dosis bajas de heparina (5.000 U)¹⁶. Otros, por el contrario, relacionan el beneficio máximo con valores de ACT en torno a 350-375 s¹⁷. Las guías de actuación de la AHA/ACC¹⁸ recomiendan la administración de un bolo inicial de heparina de 70-100 U/kg, con suplementos posteriores, si son necesarios, para mantener el ACT en valores en torno a 300-350 s (sistema Hemochrom) o de 250-300 s (sistema Hemo- tech). En los casos de uso simultáneo de heparina no fraccionada e inhibidores de la GP IIb/IIIa, el valor óptimo de ACT se sitúa entre 200 y 250 s, lo que se consigue con dosis de heparina de 50-70 U/kg. La retirada del introductor femoral no debe realizarse hasta que el ACT se encuentre en valores inferiores a 180 s. Es importante controlar adecuadamente la acción de la heparina, ya que en algunos pacientes la trombina sigue activa a pesar del tratamiento. Esto se pone de manifiesto por la elevación del fibrinopéptido A en sangre, que es un marcador de la actividad trombínica. La elevación del fibrinopéptido A se ha encontrado en pacientes con elevada incidencia de fenómenos isquémicos agudos tras la angioplastia.

No se aconseja el empleo sistemático de HNF tras el ICP, ya que la perfusión mantenida de HNF no sólo no reduce las complicaciones isquémicas, sino que además se asocia con una elevada tasa de sangrado por la zona de punción^{19,20}. Por último, la perfusión de heparina no reduce la reestenosis tras el ICP.

HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR

En 1976 se describe por primera vez que las fracciones de HBPM preparadas a partir de heparina convencional pierden progresivamente, a medida que se reduce su tamaño, su capacidad de alargar el tiempo de tromboplastina activada (TTPa), pero retienen su capacidad de inhibir el factor Xa^{21,22}. Al igual que las HNF, las HBPM producen su efecto anticoagulante mediante la activación de la AT III. Su interacción con la AT III está mediada por una única secuencia de pentasacárido²³. Los preparados de HBPM tienen menor capacidad para inactivar la trombina, ya que su menor tamaño les impide formar el complejo ternario heparina/AT III/trombina, mientras que retienen su capacidad de inactivar el factor Xa; esto implicaría la posibilidad de mantener la acción antitrombótica con un menor efecto hemorrágico^{24,25}. Por otra parte, a las HBPM se les atribuyen otros mecanismos de acción que podrían tener una gran importancia en su acción antitrombótica. Destaca el desplazamiento del inhibidor de la vía ex-

TABLA 1. Limitaciones de la heparina no fraccionada

Limitación	Consecuencia
Unión no específica a las proteínas plasmáticas y a las células endoteliales	Variabilidad en el efecto anticoagulante, especialmente en el paciente crítico
Liberación de factores 4 y von Willebrand plaquetarios	Resistencia a la heparina
Inducción de activación plaquetaria	Mayor activación de la cascada de la coagulación
Formación de anticuerpos antiheparina	Puede ocasionar trombocitopenia inducida por la heparina y trombosis
Vida media corta	Poca disponibilidad del fármaco con la administración de un bolo intravenoso
Dosis no definida para alcanzar el objetivo de valor de ACT en ICP	Valores elevados de anticoagulación que pueden ocasionar complicaciones hemorrágicas o valores subóptimos de anticoagulación que aumenten el riesgo de complicaciones isquémicas

ICP: intervencionismo coronario percutáneo.

trínseca de la superficie endotelial y su liberación al plasma, o la capacidad de la HBPM de provocar actividad fibrinolítica local, debido a su capacidad de liberar activador tisular del plasminógeno (t-PA) a partir de la célula endotelial^{26,27}.

Los diversos preparados disponibles de HBPM se obtienen a partir de la HNF por despolimerización química o enzimática. Tienen un peso molecular medio que oscila entre 3.600 y 6.500 Da, una vida media que varía entre 2 y 5 h y una ratio anti-Xa/anti-IIa entre 1,9 y 8. Hay varias diferencias entre la HNF y las HBPM. Las HBPM interaccionan en menor medida con proteínas plasmáticas y plaquetarias, células endoteliales, macrófagos y plaquetas. Esta menor interacción es la causa, en gran medida, de la menor variabilidad en la respuesta individual a una dosis fija de HBPM respecto a la HNF, lo que permite administrar estos preparados en una dosis fija sin que se precise un control²⁸. Las HBPM tienen una vida media más larga y mayor biodisponibilidad que las HNF, lo que facilita su administración por vía subcutánea en una única dosis diaria. Frente a la cinética de eliminación compleja de las HNF, las HBPM tienen un mecanismo de aclaramiento regular y único por vía renal²⁹. Por último, el tratamiento con HBPM se asocia con una menor incidencia de trombocitopenia³⁰ por una menor afinidad por las plaquetas y por el factor plaquetario 4.

Aunque en algunos estudios se ha comparado el uso de las HBPM con la HNF en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST) (FRIC³¹, con dalteparina; FRAXIS³², con nadroparina; ESSENCE¹¹, con enoxaparina y TIMI 11B³³, con enoxaparina), sus resultados no se pueden aplicar a los pacientes con ICP, ya que en uno (FRIC)³¹ se excluyó a los pacientes en los que se realizaba un ICP, en otro no se recomendaba en las primeras 24 h (TIMI 11B)³³ y en los otros 2 se dejaba a criterio médico (ESSENCE y FRAXIS)^{11,32}.

Los estudios que evalúan específicamente el empleo de las HBPM en monoterapia en el ICP se muestran en la tabla 2³⁴⁻³⁷. La mayoría demuestran que el empleo

de HBPM en monoterapia en procedimientos de ICP es seguro y eficaz. Resultados similares se obtienen al emplear HBPM junto con inhibidores de la GP IIb/IIIa (tabla 3)^{38,39}. Merecen mención especial los estudios SYNERGY³, A to Z⁴⁰ y STEEPLE. En el estudio SYNERGY³, 9.978 pacientes con SCASEST fueron aleatorizados para recibir HNF o HBPM en el contexto de una estrategia invasiva precoz. No hubo diferencias en el objetivo primario del estudio (muerte o infarto en los 30 días posteriores a la aleatorización), ni en la incidencia de eventos isquémicos durante el ICP entre los 2 grupos. Por el contrario, el grupo tratado con enoxaparina presentó una mayor incidencia de sangrados mayores (el 9,1 frente al 7,6%; $p = 0,008$). Resultados similares se obtuvieron en el estudio A to Z⁴⁰. En este estudio, los pacientes con SCASEST fueron tratados con una estrategia invasiva con aspirina y tirofiban, y no se observaron diferencias clínicas significativas entre el tratamiento con enoxaparina frente a HNF. Al igual que ocurrió en el estudio SYNERGY³, la incidencia de sangrado fue superior en el grupo al que se le realizó ICP, y que había sido tratado con enoxaparina. En contraste con los resultados del estudio SYNERGY³ y A to Z⁴⁰, el estudio STEEPLE demuestra la seguridad y la eficacia del tratamiento con enoxaparina (0,5 o 0,75 mg/kg) en pacientes a los que se les realiza un ICP de forma electiva. En el STEEPLE se aleatorizó a 3.528 pacientes para recibir enoxaparina 0,5 mg/kg; enoxaparina 0,75 mg/kg o HNF. La administración concomitante de inhibidores de la GP IIb/IIIa quedó a criterio del operador. El objetivo primario del estudio fue la incidencia de sangrado en las 48 h posteriores al ICP. Los objetivos secundarios fueron varias combinaciones de sangrado a las 48 h, muerte, infarto y/o revascularización urgente a los 30 días. El objetivo primario del estudio fue un 57% inferior en los grupos de enoxaparina con respecto al de HNF. No se observaron diferencias significativas en los objetivos secundarios.

En cuanto a las recomendaciones, a pesar de que la AHA (American Heart Association), el ACC (Ameri-

TABLA 2. Características de los ensayos clínicos en los que se usa heparina de bajo peso molecular durante el intervencionismo coronario percutáneo

Ensayo	Población	n	HBPM	Dosis	Grupo control con HNF	Tiempo entre última dosis e ICP	Dosis adicionales periprocedimiento
REDUCE	ICP electivo	306	Reviparina	7.000 U en bolo y posterior perfusión	Sí	Inmediatamente	10.500 U i.v. en 24 h y 3.500 U s.c. al día durante 28 días
Rabah	ICP electivo	30	Enoxaparina	1 mg/kg i.v. en dosis única	Sí	Inmediatamente	0
PEPCI	ICP electivo	40	Enoxaparina	1 mg/kg s.c. 2 veces al día	No	8-12 h	0,3 mg/kg i.v.
FRISC II	SCASEST	1.222	Dalteparina	120 U/kg s.c. 2 veces al día	No	≤ 12 h pre-ICP	ND
Choussat	ICP electivo	242	Enoxaparina	0,5 mg/kg i.v. en dosis única	No	Inmediatamente	0
Collet	SCASEST	132	Enoxaparina	1 mg/kg s.c. 2 veces al día	No	4-8 h	0
ESSENCE/TIMI 11B	SCASEST	431	Enoxaparina	Bolo i.v. de 30 mg y 1 mg/kg s.c. 2 veces al día	Sí	A elección del médico tras las 24 h iniciales	HNF a elección del operador

ESSENCE/TIMI: Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Instable Angina and Non-Q-Wave Myocardial Infarction/Thrombolysis in Myocardial Infarction; FRISC: Fragmin and Fast Revascularization During Instability in Coronary Artery Disease; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada; ICP: intervencionismo coronario percutáneo; i.v.: vía intravenosa; ND: no disponible; REDUCE: Reduction of Restenosis After PTCA; s.c.: vía subcutánea; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; PEPCI: Pharmacokinetic Study of Enoxaparin in Patients Undergoing Coronary Intervention.

TABLA 3. Características de los ensayos clínicos en los que se usa heparina de bajo peso molecular e inhibidores de los receptores de la glucoproteína IIb/IIIa durante el intervencionismo coronario percutáneo

Ensayo	Población	n	HBPM	Dosis	Inhibidor de la GP IIb/IIIa	Tiempo entre última dosis e ICP
NICE-4	ICP electivo o urgente	818	Enoxaparina	0,75 mg/kg i.v.	Abciximab	Inmediatamente
Kereiakes	ICP electivo o urgente	103	Dalteparina	40 U/kg i.v.; 60 U/kg i.v.	Abciximab	Inmediatamente
CRUISE	ICP electivo o urgente	129	Enoxaparina	0,75 mg/kg i.v.	Eptifibatida	Inmediatamente
NICE-3	SCASEST	283	Enoxaparina	1 mg/kg s.c. 2 veces al día	Tirofiban, eptifibatida o abciximab	A discreción del operador

CRUISE: Coronary Revascularization Utilizing Integrilin and Single-bolus Enoxaparin; HBPM: heparina de bajo peso molecular; ICP: intervencionismo coronario percutáneo; i.v.: vía intravenosa; NICE: National Investigators Collaborating on Enoxaparin; s.c.: vía subcutánea; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

can College of Cardiology) y la Sociedad Europea de Cardiología⁴¹⁻⁴³ reconocen la seguridad y las ventajas potenciales de las HBPM sobre la HNF, aún ninguna de estas organizaciones aconseja en sus guías usar preferentemente las HBPM en el ICP. Así, las últimas guías publicadas de la Sociedad Europea de Cardiología⁴⁴, sobre la base de los resultados comentados de los estudios ESSENCE¹¹, TIMI 11B³³, SYNERGY³ y A to Z⁴⁰, recomiendan la utilización de HNF en pacientes con SCASEST de alto riesgo a los que se les va a realizar un ICP de forma precoz. Aunque la enoxaparina se puede administrar antes del ICP en estos pacientes, las guías recomiendan la utilización de HNF debido a la facilidad de reversión de sus efectos con protamina. En pacientes con enfermedad coronaria estable o con SCASEST, las guías recomiendan el uso de HNF durante los procedimientos de ICP.

Finalmente, cabe destacar que, debido a que en los laboratorios de hemodinámica cada vez es más frecuente encontrar a pacientes con síndromes coronarios agudos ya tratados con HBPM a los que se ha de realizar una angioplastia, y a las dificultades en el control de las concentraciones de anticoagulación con las HBPM durante el ICP, se han desarrollado algoritmos empíricos para la dosificación de las HBPM durante el ICP, basados en los datos publicados en la bibliografía⁴⁵. El fármaco más estudiado es la enoxaparina. Estos algoritmos recomiendan la administración adicional de una dosis del fármaco anticoagulante en función del intervalo de tiempo transcurrido entre la última dosis de la HBPM y el ICP. Así, si la última dosis de enoxaparina se ha administrado en las 8 h previas al ICP, no se recomienda la administración de dosis adicionales de enoxaparina. Si la úl-

tima dosis se ha administrado entre las 8 y las 12 h previas al ICP, se recomienda la administración de un bolo adicional de 0,3 mg/kg antes de la angioplastia. Por último, si la última dosis de enoxaparina se ha administrado antes de las 12 h previas, se recomienda una anticoagulación convencional durante la angioplastia.

PENTASACÁRIDOS: FONDAPARINUX

El fondaparinux es un compuesto sintético estructuralmente parecido al punto de unión de la HNF y HBPM a la antitrombina. Actúa como inhibidor selectivo del factor X_a . Se une selectivamente a la antitrombina causando una inhibición muy rápida del factor X. Tiene las ventajas de poseer una farmacocinética lineal con escasa variabilidad interpersonal y una vida media de 15 h, lo cual permite una administración diaria sin que sea necesario controlar la dosis^{46,47}.

El fondaparinux ha demostrado en estudios previos una disminución en la tasa de eventos tromboembólicos con respecto a HBPM en pacientes con cirugía ortopédica⁴⁸ y también ha conseguido resultados similares a la HNF, en asociación con alteplasa, en pacientes con infarto agudo de miocardio, en cuanto a permeabilidad de la arteria se refiere, e incluso una tendencia hacia una menor reoclusión⁴⁹.

Basado en estos resultados, se han llevado a cabo estudios que han evaluado su efecto en pacientes con SCASEST. El primero de ellos fue un estudio piloto que demostró que el fondaparinux en dosis de 12 mg era efectivo en pacientes en los que se realiza un ICP⁵⁰. Posteriormente, el estudio PENTUA, aleatorizado, de fase II con búsqueda de dosis, comparó diferentes regímenes de fondaparinux con enoxaparina en pacientes con SCASEST. Los resultados pusieron de manifiesto que el fondaparinux en dosis entre 2,5 y 12 mg/día era tan efectivo como la enoxaparina en la recurrencia de eventos isquémicos en pacientes con SCASEST⁵¹.

El estudio ASPIRE, también con diseño aleatorizado y fase II, comparó en 350 pacientes con ICP electiva o urgente la seguridad y la efectividad de la enoxaparina y el fondaparinux en dosis de 2,5 y 5 mg. Los resultados indicaron que el fondaparinux era comparable, en esas 2 dosis, a la enoxaparina en el objetivo combinado de muerte, reinfarto, revascularización urgente o uso de GP IIb/IIIa de rescate, y con una tasa similar de sangrados. Sin embargo, la incidencia de esta complicación era más baja con la dosis de 2,5 mg que con la de 5 mg y enoxaparina⁵.

Por último, los estudios OASIS-5 y OASIS-6 analizaron el efecto de este fármaco en los contextos del SCASEST y SCACEST. El primero de ellos es un estudio aleatorizado en el que se comparó en 20.078 pacientes con SCASEST el fondaparinux con la enoxaparina⁶. Los resultados revelaron que a los 9 días ambos tratamientos eran similares para los objetivos

de muerte e isquemia, pero con una reducción significativa en la tasa de sangrado mayor con el fondaparinux (el 3,4 frente al 4,4%). A los 6 meses, el 12,3% de los pacientes con enoxaparina murieron o presentaron infarto o accidente cerebrovascular, en comparación con el 11,1% en los pacientes con fondaparinux. Con estos resultados, por cada 1.000 pacientes tratados se previenen 10 muertes de infarto, 4 por accidente cerebrovascular, y se evitan 25 sangrados mayores. Sin embargo, cabe destacar el hecho de que, a pesar de los buenos resultados mencionados, se encontró una mayor tasa de trombosis del catéter de ICP con el fondaparinux, problema que se solucionó con la administración de una pequeña dosis de heparina no fraccionada durante la intervención.

El OASIS-6 es un estudio aleatorizado en el que se comparó en 12.092 pacientes el tratamiento con fondaparinux durante los primeros 8 días con el tratamiento habitual con enoxaparina durante 48 h en el SCACEST⁵. Se encontró una reducción en el objetivo combinado de muerte y reinfarto en el grupo de fondaparinux (el 11,2 frente al 9,7%; $p = 0,008$) a los 30 días. Estos beneficios se obtuvieron también a los 6 meses. Sin embargo, se limitaron a los grupos a los que se administró trombólisis o no se realizó reperusión, pero no al grupo de angioplastia primaria. Hubo una tendencia a menor sangrado en el grupo de fondaparinux. Por otra parte, también se están evaluando nuevas moléculas, como el hexadecasacárido, en el tratamiento del SCASEST tratado con ICP en el estudio SHINE.

CONCLUSIONES

La HNF es el tratamiento anticoagulante de elección en el ICP. La administración de HBPM es el tratamiento anticoagulante de primera línea en pacientes con SCASEST y los resultados de estudios publicados recientemente sugieren que podría llegar a sustituir el tratamiento anticoagulante clásico con HNF durante el ICP. Sin embargo, antes de su utilización sistemática en este contexto, se necesitan más datos acerca de la seguridad de la administración en monoterapia o en combinación con fármacos inhibidores de los receptores de la GP IIb/IIIa. Aunque aún se dispone de un reducido número de estudios que lo soporten y estamos a la espera de nuevos datos, el fondaparinux se presenta como un fármaco prometedor en el ICP. Otras moléculas, como el hexadecasacárido, se encuentran actualmente en estudio en pacientes con SCASEST tratados de forma invasiva con ICP.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, Anand SS, Halperin JL, Raschke R, et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest*. 2001;119 Suppl:S64-94.

2. Wong GC, Giugliano RP, Antman EM. Use of low-molecular-weight heparins in the management of acute coronary artery syndromes and percutaneous coronary intervention. *JAMA*. 2003;289:331-42.
3. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, Cohen M, Grines CL, Godman S, 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.
4. Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, Feit F, Kleiman NS, Jackman JD, 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.
5. Mehta SR, Steg PG, Granger CB, Bassand JP, Faxon DP, Weitz JI, et al. Randomized, blinded trial comparing fondaparinux with unfractionated heparin in patients undergoing contemporary percutaneous coronary intervention: Arixtra Study in Percutaneous Coronary Intervention: a Randomized Evaluation (ASPIRE) Pilot Trial. *Circulation*. 2005;111:1390-7.
6. Benito B, Masotti M, Betriu A. Avances en el tratamiento farmacológico coadyuvante en la intervención coronaria. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:729-43.
7. Kokolis S, Cavusoglu E, Clark LT, Marmur JD. Anticoagulation strategies for patients undergoing percutaneous coronary intervention: unfractionated heparin, low-molecular-weight heparins, and direct thrombin inhibitors. *Prog Cardiovasc Dis*. 2004;46:506-23.
8. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AG, Fromell GJ, Godman S, et al. Low-molecular-weight heparins in non-ST-segment elevation ischemia: the ESSENCE trial. Efficacy and safety of subcutaneous enoxaparin versus intravenous unfractionated heparin, in non-Q-wave coronary events. *Am J Cardiol*. 1998;82:L19-24.
9. Weitz JI, Hudoba M, Massel D, Maraganore J, Hirsh J. Clot-bound thrombin is protected from inhibition by heparin-antithrombin III but is susceptible to inactivation by antithrombin III-independent inhibitors. *J Clin Invest*. 1990;86:385-91.
10. Novel dosing regimen of eptifibatide in planned coronary stent implantation (ESPRIT): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2000;356:2037-44.
11. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AG, Fromell GJ, Godman S, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. *N Engl J Med*. 1997;337:447-52.
12. Mabin TA, Holmes DR Jr, Smith HC, Vlietstra RE, Bove AA, Reeder GS, et al. Intracoronary thrombus: role in coronary occlusion complicating percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 1985;5:198-202.
13. Bull BS, Korpman RA, Huse WM, Briggs BD. Heparin therapy during extracorporeal circulation. I. Problems inherent in existing heparin protocols. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1975;69:674-84.
14. Ferguson JJ, Dougherty KG, Gaos CM, Bush HS, Marsh KC, Leachman DR. Relation between procedural activated coagulation time and outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23:1061-5.
15. Narins CR, Hillegass WB Jr, Nelson CL, Tcheng JE, Harrington RA, Phillips HR, et al. Relation between activated clotting time during angioplasty and abrupt closure. *Circulation*. 1996;93:667-71.
16. Koch KT, Piek JJ, De Winter RJ, David GK, Mulder K, Tijssen JG, et al. Safety of low dose heparin in elective coronary angioplasty. *Heart*. 1997;77:517-22.
17. Chew DP, Bhatt DL, Lincoff AM, Moliterno DJ, Brener SJ, Wolski KE, et al. Defining the optimal activated clotting time during percutaneous coronary intervention: aggregate results from 6 randomized, controlled trials. *Circulation*. 2001;103:961-6.
18. 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.
19. Ellis SG, Roubin GS, Wilentz J, Douglas JS Jr, King SB III. Effect of 18- to 24-hour heparin administration for prevention of restenosis after uncomplicated coronary angioplasty. *Am Heart J*. 1989;117:777-82.
20. Friedman HZ, Cragg DR, Glazier SM, Gangadharan V, Marsalese DL, Schreiber TL, et al. Randomized prospective evaluation of prolonged versus abbreviated intravenous heparin therapy after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24:1214-9.
21. Johnson EA, Kirkwood TB, Stirling Y, Pérez-Requejo JL, Ingram GI, Bangham DR, et al. Four heparin preparations: anti-Xa potentiating effect of heparin after subcutaneous injection. *Thromb Haemost*. 1976;35:586-91.
22. Andersson LO, Barrowcliffe TW, Holmer E, Johnson EA, Sims GE. Anticoagulant properties of heparin fractionated by affinity chromatography on matrix-bound antithrombin iii and by gel filtration. *Thromb Res*. 1976;9:575-83.
23. Casu B, Oreste P, Torri G, Zoppetti G, Choay J, Lormeau JC, et al. The structure of heparin oligosaccharide fragments with high anti-(factor Xa) activity containing the minimal antithrombin III-binding sequence. Chemical and ¹³C nuclear-magnetic-resonance studies. *Biochem J*. 1981;197:599-609.
24. Rosenberg RD, Jordan RE, Favreau LV, Lam LH. Highly active heparin species with multiple binding sites for antithrombin. *Biochem Biophys Res Com*. 1979;86:1319-24.
25. Danielsson A, Raub E, Lindahl U, Bjork I. Role of ternary complexes, in which heparin binds both antithrombin and proteinase, in the acceleration of the reactions between antithrombin and thrombin or factor Xa. *J Biol Chem*. 1986;261:15467-73.
26. Hoppensteadt DA, Jeske W, Fareed J, Bernes EW Jr. The role of tissue factor pathway inhibitor in the mediation of the antithrombotic actions of heparin and low-molecular-weight heparin. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1995;6 Suppl 1:S57-64.
27. Lojewski B, Bacher P, Iqbal O, Walenga JM, Hoppensteadt D, Leya F, et al. Evaluation of hemostatic and fibrinolytic alterations associated with daily administration of low-molecular-weight heparin for a 12-week period. *Semin Thromb Hemost*. 1995;21:228-39.
28. Young E, Wells P, Holloway S, Weitz J, Hirsh J. Ex-vivo and in-vitro evidence that low molecular weight heparins exhibit less binding to plasma proteins than unfractionated heparin. *Thromb Haemost*. 1994;71:300-4.
29. Rocha E, Paramo JA, Sarra J. Heparinas de bajo peso molecular. *Med Clin (Barc)*. 1993;100:620-7.
30. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Roberts RS, Gent M, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med*. 1995;332:1330-5.
31. Klein W, Buchwald A, Hillis SE, Monrad S, Sanz G, Turpie AG, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease. Fragmin in unstable coronary artery disease study (FRIC). *Circulation*. 1997;96:61-8.
32. Comparison of two treatment durations (6 days and 14 days) of a low molecular weight heparin with a 6-day treatment of unfractionated heparin in the initial management of unstable angina or non-Q wave myocardial infarction: FRAX.I.S. (FRAXiparine in Ischaemic Syndrome). *Eur Heart J*. 1999;20:1553-62.
33. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, Turpie AG, Bernink PJ, Salein D, et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation*. 1999;100:1593-601.
34. Karsch KR, Preisack MB, Baildon R, Eschenfelder V, Foley D, García EJ, et al. Low molecular weight heparin (reviparin) in per-

- cutaneous transluminal coronary angioplasty. Results of a randomized, double-blind, unfractionated heparin and placebo-controlled, multicenter trial (REDUCE trial). Reduction of restenosis after PTCA, early administration of reviparin in a double-blind unfractionated heparin and placebo-controlled evaluation. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28:1437-43.
35. Rabah MM, Premmereur J, Graham M, Fareed J, Hoppensteadt DA, Grines LL, et al. Usefulness of intravenous enoxaparin for percutaneous coronary intervention in stable angina pectoris. *Am J Cardiol.* 1999;84:1391-5.
 36. Choussat R, Montalescot G, Collet JP, Vicaute E, Ankri A, Gallois V, et al. A unique, low dose of intravenous enoxaparin in elective percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1943-50.
 37. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators. *Lancet.* 1999;354:708-15.
 38. Kereiakes DJ, Kleiman NS, Fry E, Mwawasi G, Lengerich R, Maresh K, et al. Dalteparin in combination with abciximab during percutaneous coronary intervention. *Am Heart J.* 2001;141:348-52.
 39. Bhatt DL, Lee BI, Casterella PJ, Pulsipher M, Rogers M, Cohen M, et al. Safety of concomitant therapy with eptifibatide and enoxaparin in patients undergoing percutaneous coronary intervention: results of the coronary revascularization using integrilin and single bolus enoxaparin study. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:20-5.
 40. Blazing MA, De Lemos JA, White HD, Fox KA, Verheugt FW, Ardissino D, et al. Safety and efficacy of enoxaparin vs unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes who receive tirofiban and aspirin: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;292:55-64.
 41. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, et al. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation; recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2000;21:1406-32.
 42. Cairns JA, Theroux P, Lewis HD Jr, Ezekowitz M, Meade TW. Antithrombotic agents in coronary artery disease. *Chest* 2001;119 1 Suppl:S228-52.
 43. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1366-74.
 44. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2005;26:804-47.
 45. Kereiakes DJ, Montalescot G, Antman EM, Cohen M, Darius H, Ferguson JJ, et al. Low-molecular-weight heparin therapy for non-ST-elevation acute coronary syndromes and during percutaneous coronary intervention: an expert consensus. *Am Heart J.* 2002;144:615-24.
 46. Bauer KA, Hawkins DW, Peters PC, Petitou M, Herbert JM, Van Boeckel CA, et al. Fondaparinux, a synthetic pentasaccharide: the first in a new class of antithrombotic agents: the selective factor Xa inhibitors. *Cardiovasc Drug Rev.* 2002;20:37-52.
 47. Bauer KA. New pentasaccharides for prophylaxis of deep vein thrombosis: pharmacology. *Chest.* 2003;124 6 Suppl:S364-70.
 48. Turpie AG, Gallus AS, Hoek JA. A synthetic pentasaccharide for the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. *N Engl J Med.* 2001;344:619-25.
 49. Coussement PK, Bassand JP, Convens C, Vrolix M, Boland J, Grollier G, et al. A synthetic factor-Xa inhibitor (ORG31540/SR9017A) as an adjunct to fibrinolysis in acute myocardial infarction. The PENTALYSE study. *Eur Heart J.* 2001;22:1716-24.
 50. Vuilleminot A, Schiele F, Meneveau N, Claudel S, Donat F, Fontecave S, et al. Efficacy of a synthetic pentasaccharide, a pure factor Xa inhibitor, as an antithrombotic agent: a pilot study in the setting of coronary angioplasty. *Thromb Haemost.* 1999;81:214-20.
 51. Simoons ML, Bobbink IW, Boland J, Gardien M, Klootwijk P, Lensing AW, et al. A dose-finding study of fondaparinux in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the Pentasaccharide in Unstable Angina (PENTUA) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:2183-90.