



# Revista Argentina de Cardiología Argentine Journal of Cardiology

OCTUBRE 2023 | Vol. 91 SUPL. 9

ISSN 0034-7000

[www.sac.org.ar](http://www.sac.org.ar)

## Consenso sobre el manejo de fármacos antitrombóticos en síndromes coronarios

**SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA**



# REVISTA ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

ORGANO CIENTÍFICO DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

## COMITÉ EDITOR

### Director

JORGE THIERER  
Instituto Universitario CEMIC, CABA

### Director Adjunto

CLAUDIO C. HIGA  
Hospital Alemán, CABA

### Directores Asociados

ERNESTO DURONTO  
Fundación Favalaro, CABA  
DARÍO C. DI TORO  
Hospital Argerich, CABA  
WALTER M. MASSON  
Instituto Universitario Hospital Italiano,  
CABA  
JAVIER GUETTA  
Instituto Universitario CEMIC, CABA  
GASTÓN RODRÍGUEZ GRANILLO  
Instituto Médico ENER, Clínica La  
Sagrada Familia (CABA)  
LUCRECIA BURGOS  
ICBA, CABA

### Editor Consultor

HERNÁN C. DOVAL  
Instituto Universitario Hospital Italiano

### Delegado por la SAC

CHRISTIAN SMITH  
Hospital Felipe Arnedo, Clorinda,  
Formosa

### Editor de Ciencias básicas

BRUNO BUCHHOLZ  
Universidad de Buenos Aires

### Vocales

MARIANO FALCONI (Instituto  
Universitario Hospital Italiano, CABA)

SANDRA SWIESZKOWSKI (Hospital de  
Clínicas José de San Martín, CABA)

JOSÉ LUIS BARISANI (Hospital Presidente  
Perón, Avellaneda, Buenos Aires)

JORGE CARLOS TRAININI (Hospital  
Presidente Perón, Avellaneda,  
Buenos Aires)

GUILLERMO ERNESTO LINIADO  
(Hospital Argerich, CABA)

PABLO LAMELAS (ICBA, CABA)

MARIANO TREVISÁN (Sanatorio San  
Carlos, Bariloche, Río Negro)

BIBIANA MARÍA DE LA VEGA  
(Hospital Zenón Santillán, Universidad  
Nacional de Tucumán)

### Consultor en Estadística, Buenos Aires

JAVIER MARIANI  
Hospital El Cruce, Buenos Aires

### Coordinación Editorial

PATRICIA LÓPEZ DOWLING  
MARIELA ROMANO

## COMITÉ HONORARIO

MARCELO V. ELIZARI (ARGENTINA)

GUILLERMO KREUTZER (ARGENTINA)

JOSÉ NAVIA (ARGENTINA)

## COMITÉ EDITOR INTERNACIONAL

AMBROSIO, GIUSEPPE (ITALIA)

University of Perugia School of Medicine, Perugia

ANTZELEVITCH, CHARLES (EE.UU)

Masonic Medical Research Laboratory

BADIMON, JUAN JOSÉ (EE.UU)

Cardiovascular Institute, The Mount Sinai School of  
Medicine

BARANCHUK, ADRIÁN (CANADÁ)

Queen's University, Kingston

BAZÁN, MANUEL (CUBA)

INCOR, La Habana

BLANKSTEIN, RON

Harvard Medical School (EEUU)

BRUGADA, RAMÓN (ESPAÑA)

Cardiology Department, The Thorax Institute, Hospital

Clinic, University of Barcelona, Barcelona

CABO SALVADOR, JAVIER

Departamento de Ciencias de la Salud de la

Universidad de Madrid UDIMA (ESPAÑA)

CAMIM, JOHN (GRAN BRETAÑA)

British Heart Foundation, St. George's University of  
London

CARRERAS COSTA, FRANCESC (ESPAÑA)

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat

Autònoma de Barcelona

CHACHQUES, JUAN CARLOS (FRANCIA)

Pompidou Hospital, University of Paris Descartes,  
Paris

DEMARIA, ANTHONY N. (EE.UU)

UCSD Medical Center, San Diego, California

DI CARLI, MARCELO (EE.UU)

Harvard Medical School, Boston, MA

EVANGELISTA MASIP, ARTURO (ESPAÑA)

Instituto Cardiológico, Quirónsalud-Teknon, Barcelona

EZEKOWITZ, MICHAEL (EE.UU)

Lankenau Medical Center, Medical Science Building,  
Wynnewood, PA

FEIGENBAUM, HARVEY (EE.UU)

Indiana University School of Medicine, Indianapolis

FERRARI, ROBERTO (CANADÁ)

University of Alberta, Edmonton, Alberta

FERRARIO, CARLOS (EE.UU)

Wake Forest University School of Medicine, Winston-  
Salem

FLATHER, MARCUS (GRAN BRETAÑA)

Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust  
and Imperial College London

FUSTER, VALENTIN (EE.UU)

The Mount Sinai Medical Center, New York

GARCÍA FERNÁNDEZ, MIGUEL ÁNGEL (ESPAÑA)

Universidad Complutense de Madrid. Facultad de  
Medicina

JUFFÉ STEIN, ALBERTO (ESPAÑA)

Department of Cardiology, A Coruña University  
Hospital, La Coruña

KASKI, JUAN CARLOS (GRAN BRETAÑA)

St George's University of London, Cardiovascular

Sciences Research Centre, Cranmer Terrace, London

KHANDERIA, BIJOY (EE.UU)

Aurora Cardiovascular Services

KRUCOFF, MITCHELL W. (EE.UU)

Duke University Medical Center, Durham

LÓPEZ SENDÓN, JOSÉ LUIS (ESPAÑA)

Hospital Universitario La Paz, Instituto de

Investigación La Paz, Madrid

LUSCHER, THOMAS (SUIZA)

European Heart Journal, Zürich Heart House, Zürich,  
Switzerland

MARZILLI, MARIO (ITALIA)

Cardiothoracic Department, Division of Cardiology,  
University Hospital of Pisa

MAURER, GERALD (AUSTRIA)

Univ.-Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie I,  
Christian-Doppler-Klinik, Salzburg

MOHR, FRIEDRICH (ALEMANIA)

Herzzentrum Universität Leipzig, Leipzig

NANDA, NAVIN (EE.UU)

University of Alabama at Birmingham, Birmingham

NEUBAUER, STEFAN

University of Oxford and John Radcliffe Hospital  
(GRAN BRETAÑA)

NILSEN, DENNIS (NORUEGA)

Department of Cardiology, Stavanger University  
Hospital, Stavanger

PALACIOS, IGOR (EE.UU)

Massachusetts General Hospital

PANZA, JULIO (EE.UU)

MedStar Washington Hospital Center, Washington, DC

PICANO, EUGENIO (ITALIA)

Institute of Clinical Physiology, CNR, Pisa

PINSKI, SERGIO (EE.UU)

Cleveland Clinic Florida

RASTAN, ARDAWAN (ALEMANIA)

Universitäts-Herzzentrum Freiburg-Bad Krozingen

SERRUYS, PATRICK W.

Imperial College (GRAN BRETAÑA)

SICOURI, SERGE (EE.UU)

Masonic Medical Research Laboratory, Utica

THEROUX, PIERRE (CANADÁ)

University of Toronto, Ontario

TOGNONI, GIANNI (ITALIA)

Consorzio Mario Negri Sud, Santa Maria Imbaro, Chieti

VENTURA, HÉCTOR (EE.UU)

Ochsner Clinical School-The University of  
Louisiana School of Medicine, New Orleans

WIELGOSZ, ANDREAS (CANADÁ)

University of Calgary, Calgary, Alberta

ZIPES, DOUGLAS (EE.UU)

Indiana University School of Medicine, Indianapolis

## SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

## COMISIÓN DIRECTIVA

### Presidente

CLAUDIO R. MAJUL

### Presidente Electo

VÍCTOR M. MAURO

### Vicepresidente 1º

PABLO STUTZBACH

### Vicepresidente 2º

BELÉN TINARI

### Secretario

GABRIEL PEREA

### Tesorero

HUGO SILVA

### Prosecretario

SILVIA MAKHOUL

### Protesorero

DIEGO PÉREZ DE ARENAZA

### Vocales Titulares

MARCOS AMUCHÁSTEGUI

CAROLINA SALVATORI

OSCAR A. VOGELMANN

AGUSTINA AMENABAR

### Vocal Suplentes

JORGELINA MEDUS

SEBASTIÁN GALDEANO

CHRISTIAN A. SMITH

GRACIELA I. BRUNA

### Presidente Anterior

HÉCTOR A. DESCHLE

## Revista Argentina de Cardiología

La Revista Argentina de Cardiología es propiedad de la Sociedad Argentina de Cardiología.

ISSN 0034-7000 ISSN 1850-3748 versión electrónica - Registro de la Propiedad Intelectual en trámite

Full English text available. Indexada en SciELO, Scopus, Embase, LILACS, Latindex, Redalyc, Dialnet y DOAJ. Incluida en el Núcleo Básico de Revistas Científicas Argentinas del CONICET.

## VOL 91 SUPLEMENTO 9 OCTUBRE 2023

### Dirección Científica y Administración

Azuénaga 980 - (1115) Buenos Aires / Tel.: 4961-6027/8/9 / Fax: 4961-6020 / e-mail: revista@sac.org.ar / web site: www.sac.org.ar

Atención al público de lunes a viernes de 13 a 20 horas

# CONSENSO SOBRE EL MANEJO DE FÁRMACOS ANTITROMBÓTICOS EN SINDROMES CORONARIOS

## ÁREA DE CONSENSOS Y NORMAS

### **Director**

Sebastián Peralta<sup>MTSAC</sup>

### **Sub-Director**

Mario César Spennato<sup>MTSAC</sup>

### **Secretaria**

Milagros Seijó

### **Vocales**

Laura Antonietti<sup>MTSAC</sup>

Ariel Kraselnik

Santiago Lynch

Paola Rojas

### **Comité Asesor**

Maximiliano De Abreu<sup>MTSAC</sup>

Gustavo Giunta<sup>MTSAC</sup>

Ignacio Bluro<sup>MTSAC</sup>

*Las opiniones, pautas o lineamientos contenidos en los Consensos o Recomendaciones han sido diseñados y planteados en términos genéricos, a partir de la consideración de situaciones concebidas como un modelo teórico. Allí se describen distintas hipótesis alternativas para arribar a un diagnóstico, a la definición de un tratamiento y/o prevención de una determinada patología. De ningún modo puede interpretarse como un instructivo concreto ni como una indicación absoluta. La aplicación específica en el paciente individual de cualquiera de las descripciones generales obrantes en los Consensos o Recomendaciones dependerá del juicio médico del profesional interviniente y de las características y circunstancias que se presenten en torno al caso en cuestión, considerando los antecedentes personales del paciente y las condiciones específicas de la patología por tratar, los medios y recursos disponibles, la necesidad de adoptar medidas adicionales y/o complementarias, etc. La evaluación de estos antecedentes y factores quedará a criterio y responsabilidad del médico interviniente en la decisión clínica final que se adoptará.*

---

# CONSENSO SOBRE EL MANEJO DE FÁRMACOS ANTITROMBÓTICOS EN SINDROMES CORONARIOS

## **Directores**

Juan Pablo Costabel y Ernesto Duronto

## **Secretario**

Alan Sigal

## **Comité de redacción**

Horacio Avaca  
José Bonorino  
Alberto Caccavo  
Marcelo Casey  
José Cereseto  
Maximiliano de Abreu  
Laura Estrella  
Fernando Guardiani  
Javier Guetta  
Claudio Higa  
Pablo Lamelas  
Sebastián Nani  
Gastón Procopio  
Leandro Rodríguez  
Sebastián Peralta  
Mirza Rivero  
Simón Salzberg  
Ricardo Villareal  
Mariano Vrancic

## **Comité de revisión**

Jorge Belardi  
Miguel González  
Ricardo Iglesias  
José Navarro Estrada  
Ana Salvati  
Marcelo Trivi

## **Por ACN**

Milagros Seijo

## **Coordinación editorial**

Patricia López Dowling

Los autores recomiendan citar el artículo de esta forma:

Costabel JP, Duronto E, Sigal A, Abreu M, Caccavo A, Cereseto J, y cols., et al. Consenso sobre el manejo de fármacos antitrombóticos en síndromes coronarios. Rev Argent Cardiol 2023;91 (Suplemento 9):1-50. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v91.s9>



# Índice

---

1. ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO ISQUÉMICO Y HEMORRÁGICOS.....	1
1.1 Evaluación de riesgos en el departamento de emergencias .....	1
1.2 Evaluación del riesgo durante la internación y al alta .....	1
1.3 Evaluación del riesgo a largo plazo post síndromes coronarios .....	2
2. ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS.....	3
2.1 SINDROMES CORONARIOS AGUDOS .....	3
2.1.1 Momento de la administración de los antiplaquetarios .....	3
2.1.2 Estrategias de tratamiento durante el primer año.....	4
2.1.3 Estrategias de tratamiento a largo plazo.....	7
2.2 SINDROMES CORONARIOS CRÓNICOS.....	9
2.2.1 Antiagregación en pacientes que reciben una angioplastia cor naria.....	9
2.2.2 Tratamiento antiagregante a largo plazo en SCC .....	11
2.3 SITUACIONES ESPECIALES .....	11
2.3.1 Terapia antiplaquetaria en pacientes con indicación de antico gulación oral crónica. ....	11
2.3.2 Manejo de antiagregación en pacientes sometidos a cirugía. ....	13
2.3.3 Terapia antiplaquetaria en pacientes con cáncer .....	17
2.3.4 Switch de inhibidores P2Y12.....	17
3. ANTICOAGULANTES .....	18
3.1 MANEJO DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE EN EL SÍNDROME CO- RONARIO AGUDO SIN ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST.....	18
3.2 SINDROME CORONARIO AGUDO CON ELEVACIÓN DEL ST.....	22
3.2.1 Pacientes que reciben trombolíticos.....	22
3.2.2 Pacientes que reciben angioplastia primaria .....	24
3.3 ANTICOAGULANTES EN SITUACIONES ESPECIALES.....	27
3.3.1 Enfermedad tromboembólica venosa y síndromes coronarios agudos	27
3.3.2 Anticoagulación en pacientes con cáncer .....	29
3.3.3 Trombo ventricular post IAM .....	31
3.3.4 Anticoagulantes como prevención de trombos ventriculares izquierdos.....	32
4. SANGRADO EN SINDROMES CORONARIOS .....	35
4.1.1 Prevención.....	35
4.1.2 Manejo .....	37

# Consenso sobre el manejo de fármacos antitrombóticos en síndromes coronarios

## 1. ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO ISQUÉMICO Y HEMORRÁGICO

La valoración de los riesgos isquémicos y hemorrágicos en pacientes con cuadros coronarios reviste una importancia fundamental en la práctica médica. Esta evaluación minuciosa permite determinar la estrategia terapéutica más adecuada para cada paciente, optimizando la atención y reduciendo los riesgos potenciales. Identificar el riesgo isquémico permite seleccionar las intervenciones adecuadas, como la revascularización coronaria, mientras que la evaluación de riesgo hemorrágico es esencial para la elección y dosificación de terapias anticoagulantes y antiplaquetarias. La integración de ambos aspectos en la toma de decisiones clínicas garantiza una atención personalizada y segura, mejorando significativamente los resultados a largo plazo en pacientes con enfermedades coronarias.

Las puntuaciones de riesgo se utilizan ampliamente en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) previo a la toma de decisiones, tanto diagnósticas como terapéuticas, en diferentes momentos evolutivos.

Sobre la base de parámetros clínicos, se han desarrollado múltiples puntajes de riesgo para ayudar a los médicos en la estratificación del riesgo como complemento al juicio clínico. Aunque ningún puntaje es perfecto, todavía se consideran herramientas valiosas en la toma de decisiones clínicas.

En la presentación hospitalaria inicial, las mismas se utilizan para evaluar el riesgo de desarrollar eventos cardíacos adversos mayores y además guiar a los médicos para decidir el alta de los pacientes con bajo riesgo o admitir y tratar rápidamente a los pacientes con alto riesgo de eventos mayores (por ejemplo, momento de la angiografía coronaria). Durante el ingreso hospitalario, se realiza una evaluación del riesgo para estimar la mortalidad, el riesgo isquémico y hemorrágico residual y de esa manera guiar el manejo en el hospital y la posterior alta. En los meses y años posteriores al SCA, también se puede evaluar el riesgo a largo plazo para evaluar las estrategias de tratamiento actuales (p. ej., intensificar o reducir las opciones de tratamiento farmacológico).

Como se han desarrollado múltiples puntajes de riesgo durante las últimas décadas, la propuesta es revisar los puntajes de riesgo más relevantes utilizados en pacientes con SC que nos ofrezcan herramientas para decidir la terapia antitrombótica más adecuada para nuestros pacientes, objetivo de este consenso. Figura 1.

### 1.1 Evaluación de riesgos en el departamento de emergencias

El cuadro clínico, el electrocardiograma, la edad, los factores de riesgo, la puntuación de troponina (HEART) es una forma de estratificación de riesgo simple de cinco elementos que consta de variables que se eligieron en función de la experiencia clínica (“sentido común”) y la literatura médica. El HEART-score (Tabla 1) estratifica a los pacientes en bajo, moderado o alto riesgo de desarrollar eventos cardíacos adversos mayores hasta seis semanas después de un SC y también se utiliza como ayuda para la toma de decisiones para dar de alta tempranamente a los pacientes con bajo riesgo (1).

### 1.2 Evaluación del riesgo durante la internación y al alta

#### *Riesgo isquémico*

Recomendamos utilizar puntajes para la evaluación del pronóstico mediante la estratificación temprana del riesgo, es decir, la evaluación del riesgo isquémico y hemorrágico al momento de tomar la decisión del ingreso hospitalario. Las sociedades científicas más importantes del mundo recomiendan el uso de la puntuación GRACE para este fin (2,3). Se han desarrollado múltiples modelos de riesgo GRACE a partir del registro internacional GRACE (4,5), pero la puntuación de riesgo GRACE simplificada se ha evaluado ampliamente y se ha utilizado predominantemente en la práctica clínica (6,7). La puntuación GRACE estima el riesgo hospitalario y a los seis meses, de mortalidad solo y de mortalidad e infarto de miocardio combinados (Tabla 2). Además, la puntuación de riesgo GRACE 2.0 actualizada predice el riesgo de uno a tres años para los mismos criterios de valoración(8). En comparación con la puntuación de riesgo TIMI para AI/IAMSEST, la puntuación GRACE ha demostrado ser superior en términos de discriminación para predecir eventos cardiovasculares tanto intrahospitalarios como a largo plazo (7).

Además, el resultado de la puntuación GRACE puede guiar el momento óptimo de la estrategia invasiva en pacientes con SCASEST (9). Por ejemplo, los pacientes con alto riesgo de mortalidad (puntuación GRACE >140) parecen obtener beneficio de someterse a una angiografía coronaria dentro de las 24 h posteriores a la presentación inicial.

Desarrollado por el grupo de estudio TIMI a principios de la década de 2000, se realizaron dos puntajes de riesgo separados de dos cohortes diferentes, el puntaje de riesgo TIMI para AI/IAMSEST predijo el riesgo de un criterio de valoración combinado de muerte, infarto de miocardio o revascularización urgente dentro de las dos

semanas posteriores a la presentación y la puntuación de riesgo TIMI para STEMI predijo el riesgo de mortalidad a los 30 días (Tabla 3) (10,11). La puntuación de riesgo TIMI para IAMCEST muestra un rendimiento general similar en comparación con la puntuación GRACE; sin embargo, el uso de la puntuación GRACE podría favorecerse en la práctica clínica habitual debido a su aplicabilidad en todo el espectro de SCA (12).

### **Riesgo isquémico según anatomía**

Dado que la mayoría de los pacientes con SCA reciben una intervención coronaria percutánea (ATC) o un bypass coronario, el riesgo isquémico residual en estos pacientes depende en gran medida de la complejidad del procedimiento, variables angiográficas, tipos de stents (farmacológicos/generación), imágenes intravasculares utilizadas para la optimización de la angioplastia, etc. todas estas variables también tienen peso específico en la decisión de tipo y duración de la estrategia antitrombótica (13,14). Muchas de estas variables se utilizan también en pacientes tratados por SCC.

### **Riesgo Hemorrágico**

Las complicaciones hemorrágicas han surgido como un factor de riesgo independiente para la mortalidad posterior en pacientes con síndromes coronarios agudos y en aquellos que se someten a una ATC, lo que podría representar un riesgo equivalente o mayor al de un SCA recurrente(15) De manera similar a la evaluación del riesgo isquémico, la evaluación del riesgo de hemorragia también debe evaluarse en el ingreso hospitalario inicial. Dado que la mayoría de los pacientes con SCA son dados de alta con terapia antiplaquetaria dual, a menudo se aplica una reevaluación del riesgo de sangrado antes del alta para guiar su duración.

La iniciativa CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Pectoris Pectoris Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines Quality Improvement Initiative) se desarrolló a partir de una gran base de datos retrospectiva de pacientes de alto riesgo con SCASEST y estima la probabilidad del paciente de sufrir un evento hemorrágico importante durante el ingreso (16). La validación externa mostró una discriminación de aceptable a buena para la predicción de hemorragia mayor intrahospitalaria y, en general, la puntuación estuvo bien calibrada en diferentes poblaciones de estudio (17). Se encontró un riesgo casi tres veces mayor de sangrado mayor en pacientes con puntajes CRUSADE altos cuando se trataron con DAP de 24 meses versus seis meses (9.7% vs. 3.7%;  $p = 0.04$ ), mientras que no se encontraron diferencias significativas en aquellos con puntajes bajos o riesgo hemorrágico intermedio (18). Estos resultados pueden implicar que CRUSADE también se puede utilizar para guiar la duración de DAP.

La puntuación de riesgo de predicción de complicaciones hemorrágicas en pacientes sometidos al implante de stent y terapia antiplaquetaria doble subsiguiente (PRECISE-DAPT) se desarrolló a partir de ocho ensayos controlados aleatorios (ECA) de pacientes con ATC que recibieron DAPT, en los que la mayoría de estos ECA se asignaron al azar a diferentes duraciones de DAP (de 3 a 24 meses) (19). Se identificaron cinco variables de sangrado como predictores importantes de sangrado mayor o menor a los 12 meses, pero se excluyeron los eventos de sangrado a los siete días posteriores a la ATC. En general, la puntuación PRECISE-DAPT ha mostrado una discriminación aceptable para la predicción de hemorragia mayor y se calibró adecuadamente en las cohortes de validación (19). Además, la puntuación PRECISE-DAPT también se evaluó en pacientes que fueron aleatorizados a DAP corto (tres o seis meses) o más largo(12 a 24 meses). Este análisis mostró que los pacientes con alto riesgo de sangrado con DAP prolongado en comparación con DAP corto tenían mayores tasas de sangrado sin diferencias en los eventos isquémicos, mientras que los pacientes con riesgo de sangrado bajo o moderado (score menos de 25 puntos) que habían tenido DAP más prolongado mostraron tasas de sangrado similares y una reducción significativa en eventos isquémicos en comparación con aquellos con DAP corto. Por lo tanto, el uso de esta puntuación puede considerarse para determinar la duración óptima de DAP. Una limitación importante de este puntaje es que los pacientes con indicación de anticoagulación oral (ACO) han sido excluidos de la cohorte de derivación, dejando incertidumbre sobre su aplicabilidad en este subgrupo.

Una alternativa a estas escalas puede ser la evaluación del riesgo hemorrágico según la clasificación ARC-HBR. Esta definición de consenso sobre los pacientes con riesgo hemorrágico alto se desarrolló para dar coherencia a los ensayos clínicos que evalúan la seguridad y la eficacia de tratamientos antitrombóticos en pacientes sometidos a ATC. La propuesta ARC-HBR propone un enfoque pragmático e integra los datos de estudios recientes sobre la duración y la intensidad del tratamiento antiagregante DAP para pacientes con riesgo alto de sangrado, que previamente se excluían de los estudios (20).

### **1.3 Evaluación del riesgo a largo plazo post síndromes coronarios.**

En la estimación de eventos clínicos isquémicos y hemorrágicos tardíos, el rendimiento diagnóstico de las puntuaciones de riesgo es, como era de esperar, menos preciso, debido a las tasas más bajas de eventos y a la multitud de factores imprevistos (p. ej., trauma o desarrollo de comorbilidades adicionales) que pueden influir en el sangrado alejado de una intervención. Dentro de la práctica más actual, el apoyo para el uso a largo plazo de la terapia antiplaquetaria dual ha puesto en relieve los esfuerzos para desarrollar enfoques de puntuación que predigan

los riesgos isquémicos y hemorrágicos tardíos. Como el riesgo no es estático, puede ser conveniente considerar reevaluar los riesgos en los meses (1-3-6) y al año del SCA. El desafío es integrar rutinariamente estos modelos y puntajes de riesgo en herramientas de apoyo clínico en el punto de atención. La mejora en la toma de decisiones clínicas específicas del paciente implementada en tiempo real con información que se actualiza continuamente es la verdadera promesa de la medicina “personalizada” (21).

Una puntuación de riesgo diseñada específicamente para evaluar el riesgo a largo plazo es la puntuación de la Terapia Antiplaquetaria Dual (DAPT) (22). La puntuación DAPT es una de las pocas que combina el riesgo isquémico y hemorrágico individual en una sola puntuación. La puntuación se desarrolló a partir del estudio aleatorizado DAPT, en el que los pacientes con ATC después de 12 meses de DAP se aleatorizaron para recibir aspirina con un inhibidor de P2Y12 o aspirina con placebo durante 18 meses adicionales. En este estudio, el DAP más prolongado redujo significativamente el IAM y la trombosis del stent a costa de un aumento de la hemorragia mayor. A partir de esta cohorte (n = 11 648), se crearon modelos de predicción independientes para IAM o trombosis y para un evento hemorrágico moderado o grave. Tanto la validación interna como la externa mostraron una discriminación de moderada a aceptable para los modelos separados. Estos modelos se combinaron para calcular el beneficio clínico neto (riesgo isquémico versus hemorrágico) e identificar a quienes se beneficiarían o estarían en peligro con una duración prolongada del DAP. La validación externa de la puntuación DAP final mostró una discriminación de aceptable a pobre tanto para eventos hemorrágicos como isquémicos, pero los métodos de validación convencionales pueden no ser adecuados para esta puntuación combinada. De hecho, un metaanálisis combinado de la puntuación DAPT mostró que los pacientes con un riesgo relativamente mayor de eventos isquémicos se beneficiarían de una duración prolongada del DAP sin un aumento del sangrado, y aquellos con un mayor riesgo de sangrado no mostraron ningún beneficio en las tasas de IAM o trombosis del stent y más eventos hemorrágicos cuando se extendió el DAP. No se han realizado subanálisis específicos en pacientes con SCA; sin embargo, la mayoría de los pacientes en los estudios de validación eran pacientes con SCA (23).

## 2. ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS

### 2.1. Síndromes coronarios agudos

#### 2.1.1 Momento de la administración de los antiplaquetarios

Tanto la aspirina como los inhibidores orales del P2Y12 logran una mayor inhibición plaquetaria luego de su administración en dosis de carga. Durante años pensamos que tratar a los pacientes con SCA con estos fármacos lo antes posible era la estrategia más conveniente, ya que reducía las complicaciones isquémicas. Sin embargo, el costo a pagar era un aumento de los eventos hemorrágicos. Fue así que surgió el concepto de “pretratamiento”, refiriéndose a una estrategia en la que antes se administra un fármaco antiplaquetario, normalmente un inhibidor del receptor P2Y12 antes de conocer la anatomía coronaria mediante la cinecoronariografía.

A pesar de que durante años utilizamos el pretratamiento con inhibidores P2Y12 de forma sistemática, la evidencia proveniente de registros y de estudios randomizados podría estar indicando la ausencia de beneficio cuando esta conducta es tomada sistemáticamente.

En el caso los pacientes con IAMCEST, el estudio ATLANTIC (24) los randomizó para recibir ticagrelor en dosis de carga como pretratamiento en la ambulancia o en el hospital, inmediatamente antes de la angiografía. La diferencia fue de tan solo 31 min. El punto final de resolución de la elevación del segmento ST o flujo TIMI 3 no difirió entre los grupos, sin embargo existió una diferencia a favor del pretratamiento en la tasa de trombosis intrastent (0% vs. 0.8% en las primeras 24 h; 0.2% vs. 1.2% a 30 días). Tabla 1

En el caso de los SCASEST, el estudio ACCOAST (25) no sólo demostró una falta de beneficio con respecto a resultados isquémicos con el pretratamiento con Prasugrel antes de conocer la anatomía coronaria, sino que también un mayor riesgo de hemorragia mayor. El ensayo ISAR-REACT 5 (26) demostró que una estrategia basada en ticagrelor con pretratamiento de rutina era inferior a una estrategia basada en prasugrel con una dosis de carga diferida hasta el momento de conocer la anatomía coronaria y, finalmente el estudio DUBIUS (27) fue detenido temprano ya que no halló diferencias entre la administración oral de P2Y12 pre y post cinecoronariografía en pacientes con SCASEST

Es por ello que, considerando la farmacocinética, farmacodinamia y los resultados de los estudios recientes, en pacientes con SCASEST, parece razonable iniciar tratamiento inmediato con aspirina y anticoagulación e indicar el segundo antiagregante una vez conocida la anatomía coronaria. De esa manera, se evitará una antiagregación potente en pacientes que eventualmente podrían tener anatomía quirúrgica u otro diagnóstico diferencial (por ejemplo disección aórtica), y no mantener al paciente con un esquema antitrombótico triple, reduciendo el riesgo hemorrágico (las heparinas se suspenden al revascularizar). Una vez definida la angioplastia, se preferirá un antiagregante potente, de acción rápida que se puede dar en la misma sala del cateterismo. El clopidogrel tiene un tiempo de latencia de acción de al menos 6 horas (27)(dependiendo de la dosis de ataque), por lo que se sugiere que, en casos en los que durante la evaluación inicial se detecten contraindicaciones para los antiagregantes más potentes y el riesgo trombótico sea muy elevado, se inicie como pretratamiento, excepto que el servicio cuente

con la posibilidad de tratamiento con inhibidores IIBIIIa en la sala de hemodinamia, inmediatamente luego de conocer la anatomía coronaria, con el objetivo de que el paciente este con efecto antiagregante al momento de implantar el stent.

Cuando no existe posibilidad de realizar coronariografía dentro de las primeras 24 horas en pacientes con un riesgo isquémico considerable, el riesgo de eventos isquémicos en la espera de la angioplastia se eleva por lo que podría ser beneficioso iniciar pretratamiento lo antes posible. Existe una línea continua de riesgo isquémico y de sangrado. Cuanto mayor sea el riesgo isquémico y menor el riesgo de sangrado, mayor debe ser la preferencia por antiagregantes potentes. Cuando se decide pretratamiento, el único antiagregante potente que se podría utilizar es ticagrelor, ya que el prasugrel no mostró beneficio y se asoció a mayor riesgo de sangrado. Cuando el riesgo de sangrado es muy elevado, la preferencia será el clopidogrel.

La determinación de un riesgo de sangrado muy elevado, asociado a alto riesgo isquémico debería acelerar el tiempo a la coronariografía para evitar la necesidad de un triple esquema (DAP+ anticoagulación) por tiempo prolongado.

**Tabla 1.** Momento de la administración de los antiplaquetarios en pacientes con SCA

Recomendaciones	Nivel de recomendación	Nivel de evidencia
– La aspirina se recomienda administrar lo antes posible en pacientes con SCA	I	A
– En pacientes con SCACEST se puede administrar un inhibidor P2Y12 antes de conocer la anatomía coronaria.	Ila	B
– En pacientes con SCACEST, el pretratamiento sistemático con iP2Y12 no está recomendado. (25-27)	III	A
– En pacientes con SCACEST, el pretratamiento se puede indicar cuando la cinecoronariografía no se puede realizar dentro de las primeras 24 h.	Ila	C
– En pacientes con SCACEST, el pretratamiento se puede indicar, cuando el único iP2Y12 que se puede utilizar es clopidogrel y el riesgo isquémico es moderado o alto.	Ila	C
– En pacientes con SCACEST, el pretratamiento con prasugrel no está recomendado antes de conocer la anatomía coronaria. (25)	III	B

### 2.1.2 Estrategias de tratamiento durante el primer año

La aspirina, en combinación con un inhibidor del receptor P2Y12 oral (es decir, clopidogrel, prasugrel o ticagrelor), sigue siendo la piedra angular del tratamiento para los pacientes con síndrome coronario agudo (28).

El clopidogrel, el primer inhibidor P2Y12 utilizado, se evaluó en ensayos clínicos aleatorizados (ECA) hace más de 25 años y sigue siendo recomendado en pacientes sometidos a una angioplastia coronaria por un síndrome coronario crónico. En el escenario de los SCA, inhibidores de P2Y12 más potentes, como ticagrelor y prasugrel, han demostrado superioridad para la prevención de eventos isquémicos, con un aumento de los eventos hemorrágicos. El estudio TRITON-TIMI 38 que comparó Prasugrel con clopidogrel en pacientes con SCA tratados con aspirina demostró una reducción del evento combinado de muerte, infarto no fatal y ACV del 19% a favor del Prasugrel (9,9% vs. 12,1%  $p < 0,001$ ) (29). El prasugrel redujo también la incidencia de trombosis del stent (1,1% vs. 2,4%;  $p < 0,001$ ). Estos resultados confirman el beneficio del prasugrel sobre el clopidogrel en los SCA sobre eventos trombóticos asociados con la angioplastia. Sin embargo, también incrementa el riesgo de hemorragias fatales (1,4% vs. 0,9%;  $p = 0,01$ ). Teniendo en cuenta su asociación con un mayor riesgo hemorrágico, no debe utilizarse en el grupo de pacientes con antecedentes de enfermedad cerebrovascular (ACV o AIT), mayores de 75 años o peso menor de 60 kg, dado que el análisis post hoc demostró que el prasugrel, en las dosis utilizadas en TRITON, no aportaba beneficios y hasta era perjudicial en estos subgrupos. En caso de utilizarlo en este subgrupo de pacientes sin contraindicación absoluta, se sugiere reducir la dosis de mantenimiento a la mitad (5 mg/ día), basado en evidencia obtenida en los estudios TRILOGY (30) e ISAR-REACT 5 (26). En el estudio PLATO (31), el ticagrelor mostró una reducción absoluta del 1,9% y una reducción relativa de 16% del punto final primario compuesto de muerte cardiovascular, IAM y ACV no fatales con respecto a clopidogrel. El ticagrelor redujo el infarto de miocardio (5,8% vs. 6,9%,  $P = 0,005$ ), la trombosis del stent (1,3% vs. 1,9%,  $P = 0,009$ ) y la mortalidad por causas vasculares (4,0% vs. 5,1%,  $P = 0,001$ ). En relación a los eventos hemorrágicos, el ticagrelor se asoció a un aumento de los sangrados mayores (4,5% vs. 3,8%,  $P = 0,03$ ), incluyendo una mayor tasa de sangrado intracraneal.

Tanto el prasugrel como el ticagrelor son antiagregantes plaquetarios más potentes y rápidos que el clopidogrel, previniendo sobre todo la trombosis del stent. Esto se ha reflejado en las recomendaciones de muchas guías. El ticagrelor se ha comparado en forma directa con prasugrel en el estudio ISAR REACT-5. El punto final primario fue el compuesto de muerte, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular a 1 año, y ocurrió en 9,3% de los pacientes en el grupo de ticagrelor y 6,9% en el grupo de prasugrel (HR: 1,36; IC 95%: 1,09 a 1,70;  $p = 0,006$ ). La tasa de muerte por cualquier causa a 1 año fue similar. La tasa de infarto de miocardio fue mayor en el grupo ticagrelor con respecto a prasugrel (4,8% vs. 3,0% HR: 1,63; IC 95%: 1,18 a 2,25), sin diferencias en accidente cerebrovascular. No se observaron diferencias en sangrado mayor, definido por escala de BARC, entre los tratamientos (5,4% vs. 4,8%  $P = NS$ ). Contrario a la hipótesis de los investigadores, el uso de prasugrel resultó en menor tasa de eventos cardiovasculares mayores sin aumento de sangrado. Vale aclarar que en ISAR -5 se randomizaron estrategias y no únicamente drogas, ya que el grupo de recibió ticagrelor lo hizo como pretratamiento mientras que el Prasugrel se administró en sala luego de objetivar la anatomía coronaria. La figura 2 resume las recomendaciones

### **Estrategias para reducción de los eventos hemorrágicos**

En la mayoría de los grandes estudios de doble terapia antiplaquetaria se han empleado 12 meses de DAP, posterior a la cual se suspende el inhibidor P2Y12, continuándose con aspirina de por vida. El beneficio de la doble antiagregación es doble, reduciendo el riesgo de la trombosis del stent y los eventos clínicos vinculados a los nuevos accidentes de placas coronarias. Sin embargo, los eventos hemorrágicos claramente aumentan cuanto mayor sea la duración de la DAP, impactando negativamente en el pronóstico de nuestros pacientes. Es por ello que se buscan constantemente estrategias para reducir los eventos hemorrágicos sin perder protección antiisquémica, acortando el tiempo de doble terapia antiplaquetaria.

*Frente a esto, las estrategias para la reducción del riesgo hemorrágico han sido tres: 1) Reducción del tiempo de DAP continuando con aspirina sola, 2) Reducir la potencia “desescalando” el inhibidor P2Y12 y 3) Reducir el tiempo de DAP continuando con monoterapia con inhibidores P2Y12.*

### **Reducción del tiempo de tratamiento con inhibidores P2Y12 a menos de 1 año**

Al día de hoy existen más de 20 ensayos clínicos randomizados que prueban diferentes estrategias de duración de DAP que desafían el estándar recomendado de 12 meses. Los pacientes estratificados según score PRECISE-DAPT como de alto riesgo hemorrágico (puntuación 25 o más) tuvieron un aumento significativo en el sangrado después de un curso de DAP más largo, sin obtener ninguna reducción en los eventos isquémicos (32). Un tratamiento DAP más prolongado en este subgrupo resultó en 1 sangrado mayor por cada 38 pacientes tratados. Por el contrario, en pacientes con puntuación PRECISE-DAPT baja (puntuación <25), las extensiones de la duración de la DAP no se asoció a un aumento de los eventos hemorrágicos, pero sí en cambio con una reducción significativa en el compuesto de infarto de miocardio, trombosis del stent, accidente cerebrovascular y revascularización del vaso tratado. El tratamiento con DAP en este subgrupo previno 1 evento isquémico por cada 65 pacientes tratados. Es importante destacar que los resultados de esta toma de decisiones se mantuvieron consistentes cuando el análisis fue restringido a pacientes que presentaban SCA en el momento de la colocación del stent.

El último de los grandes trabajos que evaluó la reducción del tiempo de DAP fue el ensayo MASTER DAPT en donde un mes después de haberse sometido al implante de un stent coronario liberador de sirolimus con polímero biodegradable, los pacientes con alto riesgo de sangrado fueron randomizados a suspender inmediatamente la terapia antiplaquetaria dual (terapia abreviada) o a continuarla durante al menos 2 meses adicionales (terapia estándar) (33). Entre los 4434 pacientes en la población de protocolo, se produjeron eventos clínicos adversos netos en el 7.5% del grupo de terapia abreviada y 7.7% en el grupo de terapia estándar ( $P < 0.001$  para no inferioridad). Por su lado, se produjo sangrado mayor o clínicamente relevante en el 6.5% del grupo de terapia abreviada y en el 9.4% del grupo de terapia estándar ( $P < 0.001$  para superioridad).

### **Desescalada de inhibidores P2Y12 dentro del año**

El aumento de la reactividad plaquetaria durante el SCA se observa principalmente en los primeros días/semanas después del evento índice, por lo tanto, en los últimos años se han investigado en estudios clínicos, estrategias que utilizan un tratamiento antiplaquetario potente temprano en la fase aguda seguidas de un régimen antiplaquetario de menor potencia. Esta hipótesis también está apoyada por el análisis post hoc de los estudios PLATO (34) y TRITON-TIMI 38 (35), que muestran un mayor beneficio isquémico de fármacos antiplaquetarios más potentes en la fase temprana del SCA, mientras que los eventos hemorrágicos ocurrieron en general durante todo el seguimiento, incluida la fase crónica.

En el estudio TROPICAL-ACS(36), los pacientes con clopidogrel que tuvieron alta reactividad plaquetaria (ARP) se cambiaron de nuevo a prasugrel (39%) y los pacientes sin ARP se mantuvieron con clopidogrel durante 1 año. Al año, la variable principal combinada (muerte CV, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, sangrado BARC  $\geq 2$ ) se produjo en 95 pacientes (7%) en el grupo de desescalada guiada y en 118 pacientes (9%) del grupo

de control (p no inferioridad = 0,0004; HR 0,81 IC 95% 0,62-1,06, superioridad p = 0,12). El estudio TOPIC (37) fue un ensayo unicéntrico que comparó las estrategias de DAPT con aspirina y un antagonista P2Y12 potente (ticagrelor o prasugrel) versus la combinación de aspirina más clopidogrel en pacientes que habían cumplido un mes luego de una angioplastia por un SCA sin eventos isquémicos o hemorrágico. En este caso no se utilizó test de agregabilidad plaquetaria para guiar la conducta. Los resultados del estudio principal mostraron que la estrategia de desescalada redujo la incidencia de hemorragia BARC  $\geq 2$  (4,0% vs 14,9% HR 0,30 IC95% 0,18-0,50, p < 0,01) mientras que los eventos isquémicos no fueron diferentes entre los dos grupos (9,3% vs. 11,5% HR 0,80 95% CI 0,50-1,29, p = 0,36).

El estudio TALOS AMI(38) mostró que, entre los pacientes que estuvieron libres de eventos después de 30 días de tratamiento para un síndrome coronario agudo y tratados inicialmente con aspirina más un antagonista de ADP potente, fue beneficioso reducir la potencia de la terapia antiplaquetaria a largo plazo a aspirina/clopidogrel. Esta estrategia se asoció con una reducción del sangrado (BARC  $\geq 2$ ), mientras que los eventos isquémicos fueron similares entre los grupos de tratamiento

En general, TROPICAL ACS, TOPIC y TALOS sugieren que la desescalada de un inhibidor P2Y12 potente a clopidogrel, después de un SCA, reduce el riesgo de complicaciones hemorrágicas sin un aumento aparente del riesgo de eventos isquémicos. Esta estrategia, podría ser una alternativa a la inhibición plaquetaria potente de 12 meses, especialmente para pacientes muy seleccionados, considerados de alto riesgo hemorrágico.

### *Monoterapia con inhibidores P2Y12 dentro del primer año, retirando aspirina*

Con la aparición de drogas más potentes como prasugrel y ticagrelor, se comenzó a pensar en la monoterapia con estas drogas, suspendiendo aspirina después del período agudo de mayor riesgo trombótico. Esta hipótesis se sostiene en ensayos in vitro que muestran que al utilizar este tipo de antiagregantes potentes, el agregado de aspirina no mejora la antiagregación plaquetaria.

El estudio STOP-DAPT 2 ACS buscó probar la hipótesis de no inferioridad de 1 mes de DAPT en comparación con los 12 meses estándar de DAPT para un punto final compuesto de eventos cardiovasculares y hemorrágicos(39). Los pacientes fueron asignados al azar a 1 mes de DAPT con clopidogrel seguido de monoterapia con clopidogrel o a 12 meses de DAPT con aspirina y clopidogrel. El criterio de valoración principal fue una combinación de muerte cardiovascular, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico, trombosis definitiva del stent o hemorragia mayor o menor a los 12 meses, con un margen de no inferioridad relativo del 50%, el cual no alcanzó a cumplirse.

El estudio SMART-CHOICE incluyó 2993 pacientes (60% con SCA) y los aleatorizó a terapia dual estándar de 12 meses vs monoterapia con inhibidor P2Y12 luego de cumplidos 3 meses de terapia dual. El punto final primario combinado incluyó muerte, IAM y ACV, con un margen de no inferioridad absoluto de 1.8%. Este ensayo demostró la no inferioridad de esta estrategia en cuanto al punto final elegido, encontrando además superioridad en la reducción del sangrado BARC 2 o mayor(40). Vale aclarar que este estudio incluyó solamente pacientes de Corea.

El estudio TWILIGHT evaluó el efecto de ticagrelor como monoterapia en comparación con ticagrelor más aspirina en pacientes sometidos a una ATC programada o urgente luego de superar los primeros 3 meses de tratamiento con ticagrelor más aspirina sin complicaciones. El punto final primario fue el sangrado por la clasificación BARC 2 o más. La incidencia del punto final primario fue del 4,0% entre los pacientes de la rama ticagrelor más placebo y del 7,1% entre los pacientes de ticagrelor más aspirina (HR 0,56; IC del 95% 0,45 a 0,68; P < 0,001). La diferencia en el riesgo entre los grupos fue significativa para el sangrado BARC tipo 3 o 5 (1,0% versus 2,0% HR 0,49; IC 95%, 0,33 a 0,74). La incidencia de muerte por cualquier causa, infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular no fatal fue del 3,9% en ambos grupos(41). El estudio presentó subanálisis preespecificados en la población con síndrome coronario agudo, diabéticos y con angioplastia compleja, mostrando en todos las misma consistencia de reducción de eventos hemorrágicos y ninguna señal de aumento de los eventos isquémicos(42,43). Tabla 2, 3, y 4

**Tabla 2.** Antitrombóticos al alta de un SCA tratados con ATC sin necesidad de anticoagulación

Recomendaciones	Nivel de recomendación	Nivel de evidencia
– Se recomienda administrar aspirina (75-100 mg) a todos los pacientes con SCA. (28)	I	A
– En pacientes sin alto riesgo hemorrágico tratados con ATC, los inhibidores como Prasugrel y Ticagrelor se recomiendan sobre Clopidogrel. Siempre asociados a aspirina y por 12 meses. (29,31,44)	I	A
– En pacientes con bajo riesgo hemorrágico tratados con ATC, el Prasugrel puede ser la primera opción sobre el ticagrelor. (26,45-48)	Ila	B
– En pacientes con alto riesgo hemorrágico, y bajo o moderado riesgo isquémico tratados con ATC se recomienda el uso clopidogrel asociado a aspirina por 12 meses. (49-51)	I	A
– En pacientes con alto riesgo isquémico y moderado o alto riesgo hemorrágico tratados con ATC puede considerarse la opción de monoterapia con ticagrelor, luego de 3 meses con la combinación aspirina + ticagrelor sin eventos hemorrágicos. (41-43)	Ila	B
– En pacientes con alto riesgo isquémico y moderado o alto riesgo hemorrágico tratados con ATC puede considerarse la opción de desescalar a aspirina + clopidogrel luego de 1 mes de doble terapia con aspirina + Prasugrel o ticagrelor. (36-38)	Ila	B

**Tabla 3.** Antitrombóticos al alta de un SCA tratados médicamente sin angioplastia coronaria

Recomendaciones	Nivel de recomendación	Nivel de evidencia
– En pacientes sin alto riesgo isquémico, tratados médicamente, se recomienda la combinación de aspirina + clopidogrel durante 12 meses.	I	C
– En pacientes con alto riesgo isquémico y bajo o moderado riesgo hemorrágico, tratados médicamente, se puede administrar la combinación de aspirina + ticagrelor. (52)	Ila	C

**Tabla 4.** Antitrombóticos al alta de un SCA tratados con cirugía coronaria

Recomendaciones	Nivel de recomendación	Nivel de evidencia
– En pacientes tratados con cirugía de revascularización coronaria, se recomienda utilizar la combinación de aspirina y clopidogrel por 12 meses.	I	A
– En pacientes tratados con cirugía de revascularización coronaria, se puede administrar MAP con aspirina, en caso de alto riesgo hemorrágico.	Ila	C

### 2.1.3 Estrategias de tratamiento a largo plazo.

A pesar del éxito de la DAP en la reducción de eventos tromboticos 12 meses después de un SCA, los datos muestran que el riesgo de eventos CV posteriores a este período sigue siendo significativo. Las estadísticas muestran que el primer año se producen el 34,8% de las muertes a 5 años, sin embargo, 1 de cada 5 pacientes experimentará un evento en los siguientes 3-4 años.

El metaanálisis publicado por el grupo Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration donde se analizaron 17000 pacientes en 16 estudios en prevención secundaria mostró que la utilización de aspirina redujo la aparición de eventos cardiovasculares graves. (6.7% vs 8.2% por año,  $p < 0.0001$ )(28). Se observó un incremento no significativo del accidente cerebrovascular hemorrágico y una reducción del accidente cerebrovascular del 2.08% vs 2.54% por año,  $p = 0.002$ . Se observó una reducción de los eventos coronarios del 4.3% vs 5.3% por años,  $p < 0.0001$ .

En virtud de intentar reducir este riesgo residual se han evaluado estrategias fundamentalmente basadas en la prolongación de la doble antiagregación plaquetaria más allá del año, o en el agregado de anticoagulantes en dosis bajas.

El ensayo DAPT evaluó la prolongación de la DAPT con aspirina más un inhibidor P2Y12 más allá de los 12 meses del SCA frente a la terapia convencional con aspirina luego de ese periodo. El tratamiento continuo con DAP, en comparación con la monoterapia con aspirina, redujo las tasas de trombosis del stent (0,4% frente a 1,4%, HR 0,29 IC95% 0,17 a 0,48;  $p < 0,001$ ) así como el combinado de eventos isquémicos (4,3% frente a 5,9%; HR 0,71, IC95%, 0,59 a 0,85;  $P < 0,001$ ). La tasa de infarto de miocardio fue significativamente menor con el tratamiento con DAP (2,1% frente a 4,1%; HR 0,47;  $P < 0,001$ ). Sin embargo, La tasa de hemorragia moderada o grave aumentó con el tratamiento continuado con DAP más allá del año (2,5% frente a 1,6%,  $P = 0,001$ )(53).

El estudio PEGASUS-TIMI 54 incluyó pacientes con antecedentes de infarto de miocardio de más de un año de evolución, tratados con aspirina, que fueron aleatorizados para recibir ticagrelor o placebo. Se randomizaron a tres grupos, ticagrelor en una dosis de 90 mg dos veces al día, ticagrelor en una dosis de 60 mg dos veces al día, o placebo. Las dos dosis de ticagrelor redujeron cada una, en comparación con el placebo, la tasa del criterio de valoración principal de eficacia (combinación de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular no fatal) a 3 años, que fue de 7,85% en el grupo que recibió 90 mg de ticagrelor dos veces al día, 7,77% en el grupo que recibió 60 mg de ticagrelor dos veces al día y un 9,04% en el grupo de placebo (HR 0,85; IC 95%, 0,75 a 0,96;  $p = 0,008$ ; índice de riesgo para 60 mg de ticagrelor frente a placebo, 0,84; IC95%, 0,74 a 0,95;  $p = 0,004$ ). Las tasas de hemorragia mayor TIMI fueron más altas con ticagrelor (2,60% con 90 mg y 2,30% con 60 mg) que con placebo (1,06%) ( $P < 0,001$  para cada dosis frente a placebo); las tasas de hemorragia intracraneal o hemorragia mortal en los tres grupos fueron similares, 0,63%, 0,71% y 0,60%, respectivamente. Frente al beneficio similar de reducción de eventos isquémicos entre ticagrelor 90 mg y 60 mg, y la diferencia significativa en los eventos hemorrágicos, los autores recomiendan la utilización de la dosis de ticagrelor 60 mg en combinación con aspirina por sobre la de 90 mg (54).

En el ensayo COMPASS dos estrategias con rivaroxabán (con y sin aspirina) se compararon con uso crónico de aspirina para la prevención secundaria de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes con historial de enfermedad cardiovasculares estable. Los pacientes fueron randomizados a rivaroxaban 2,5 mg dos veces al día más aspirina, rivaroxaban 5 mg dos veces al día o aspirina sola 100 mg al día. En un seguimiento medio de 23 meses, el resultado primario de eficacia (un compuesto de muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular o infarto de miocardio no fatales) ocurrió en 4,1% de los pacientes del grupo rivaroxabán 2,5 mg con aspirina, en el 4,9% de los pacientes en el grupo de rivaroxabán solo y en el 5,4% de los pacientes del grupo aspirina sola (rivaroxabán + aspirina versus aspirina: HR 0,76, IC95% 0,66 a 0,86,  $P < 0,001$ ; rivaroxabán solo versus aspirina: HR 0,90; IC95%: 0,79 a 1,03;  $p = 0,12$ ). El beneficio fue impulsado por la reducción en la tasa de muerte cardiovascular y del accidente cerebrovascular, sin una reducción significativa en el riesgo de infarto (aunque se redujo numéricamente). El sangrado mayor ocurrió con más frecuencia en el grupo rivaroxabán + aspirina que en los que recibieron aspirina sola (3,1% versus 1,9%; HR 1,70, IC95% 1,40-2,05,  $P < 0,001$ ), impulsado principalmente por el sangrado gastrointestinal sin diferencias significativas en el sangrado fatal o la hemorragia intracraneana(55). Un subanálisis identificó a los pacientes con enfermedad de más de un territorio vascular, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal o diabetes como aquellos con más beneficio neto para recibir el tratamiento con rivaroxabán. Dentro del subgrupo de pacientes con enfermedad vascular periférica, la combinación de rivaroxabán + aspirina redujo significativamente el punto final primario de eficacia en un 28% (5% versus 8%  $P = 0,0047$ ) y los eventos adversos importantes en las extremidades que incluyeron amputación en un 46% (1% versus 2%;  $P = 0,0037$ ) en comparación con aspirina sola (56).

En base a esta información creemos que es importante hacer una reevaluación de los pacientes una vez alejado el evento isquémico para definir cómo continuar la protección a largo plazo. Desde el punto de vista "isquémico", el tipo de evento sufrido, la forma de resolución así como la coexistencia de enfermedad arterial o venosa en territorios no coronarios influyen en la decisión. Desde el punto de vista "hemorrágico" la tolerancia expresada durante los primeros 12 meses de tratamiento inicial, los antecedentes hemorrágicos y la fragilidad del paciente deben tenerse en cuenta.

El estudio GLOBAL LEADERS incluyó pacientes a los que se les realizó una ATC por enfermedad coronaria crónica o síndromes coronarios agudos que fueron randomizados para recibir 75-100 mg de aspirina al día más 90 mg de ticagrelor dos veces al día durante 1 mes, seguido de 23 meses de monoterapia con ticagrelor, o la terapia antiplaquetaria dual estándar con 75-100 mg de aspirina al día más 75 mg de clopidogrel al día (para pacientes con enfermedad coronaria estable) o 90 mg de ticagrelor dos veces al día (para pacientes con síndromes coronarios agudos) durante 12 meses, seguido de monoterapia con aspirina durante 12 meses. El punto final primario a los 2 años fue una combinación de mortalidad por cualquier causa o infarto de miocardio con nueva onda Q no fatal. A los 2 años, 304 (3.81%) participantes en el grupo intervención habían fallecido o habían sufrido un infarto de miocardio con nueva onda Q no fatal adjudicado de manera central, en comparación con 349 (4.37%) participantes en el grupo de control (HR 0.87  $p = 0.073$ ). El sangrado de grado 3 o 5 ocurrió en 163 participantes en el grupo intervención y 169 en el grupo de control ( $p = 0.77$ )(57). En un subanálisis post hoc, se comparó la monoterapia con ticagrelor durante 23 meses después de 1 mes de terapia DAP con la monoterapia con aspirina durante 12 meses después de 12 meses de DAP. Solo se incluyeron pacientes que, a los 12 meses, no habían tenido

eventos isquémicos ni sangrados y que cumplieron con su terapia antiplaquetaria asignada. Durante este segundo año, el punto final compuesto isquémico fue más bajo con la monoterapia de ticagrelor en comparación con la monoterapia de aspirina (1.9% frente a 2.6%: HR 0.74,  $p = 0.022$ ), lo que fue principalmente impulsado por un menor riesgo de infarto de miocardio. En contraste, el sangrado de tipo 3 o 5 según BARC fue numéricamente mayor con la monoterapia de ticagrelor (0.5% frente a 0.3%,  $p=0.005$ ) (58).

La opción de monoterapia con clopidogrel fue hace varios años evaluada en el estudio CAPRIE, que incluyó 19185 pacientes aleatorizados a clopidogrel 75 mg/día vs aspirina 325 mg/día para reducir el riesgo de eventos vasculares. El punto final primario combinado fue infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y muerte vascular. Las tasas de eventos del 5,32% y del 5,83% con clopidogrel y aspirina, respectivamente, con un incremento de las hemorragias gastrointestinales en el grupo tratado con aspirina (2,66%) en comparación a clopidogrel (1,99%) ( $p < 0,002$ ) (59). Recientemente, el estudio HOST EXAM incluyó pacientes que mantuvieron la terapia antiplaquetaria dual sin eventos clínicos durante  $12 \pm 6$  meses después de una ATC (75% por síndrome coronario agudo) que fueron asignados al azar en una proporción de 1:1 para recibir clopidogrel (75 mg una vez al día) o aspirina (100 mg una vez al día). Durante una mediana de seguimiento de 5.8 años, el punto final primario (una combinación de muerte por cualquier causa, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular, readmisión atribuible al síndrome coronario agudo y sangrado BARC 3 o superior) ocurrió en el 12.8% y el 16.9% en los grupos de clopidogrel y aspirina, respectivamente (HR 0.74,  $P < 0.001$ ). El grupo de clopidogrel tuvo un menor riesgo para el punto secundario trombótico (7.9% frente al 11.9%; HR 0.66  $P < 0.001$ ) y el punto secundario de sangrado (4.5% frente al 6.1%; HR 0.74,  $P=0.016$ ). No hubo una diferencia significativa en la incidencia de muerte por cualquier causa entre los 2 grupos (6.2% frente al 6.0%)(60). Tabla 5. Figura 3.

**Tabla 5.** Resumen de recomendaciones de antiplaquetarios a largo plazo

Recomendaciones	Clase	Nivel de evidencia
– Se recomienda tratamiento con aspirina en dosis de 75 a 100 mg/día. (28)	I	A
– En caso de contraindicación o intolerancia a la aspirina se puede indicar clopidogrel 75 mg/día.	I	C
– En pacientes con moderado a alto riesgo isquémico se puede utilizar clopidogrel como MAP luego de la DAP. (59)	IIa	B
– En pacientes de alto riesgo isquémico sin alto riesgo hemorrágico, con angioplastias complejas o eventos coronarios recurrentes se podría utilizar aspirina + ticagrelor 60 mg cada 12 h. (54)	IIa	B
– En pacientes de alto riesgo isquémico sin alto riesgo hemorrágico, con angioplastias complejas o eventos coronarios recurrentes se podría utilizar aspirina + clopidogrel	IIa	B
– En pacientes de alto riesgo isquémico sin alto riesgo hemorrágico, con enfermedad vascular periférica se puede utilizar la combinación de aspirina + rivaroxabán 2.5 mg cada 12 h. (55)	IIa	B
– En pacientes de alto riesgo isquémico sin alto riesgo hemorrágico, con angioplastias complejas o eventos coronarios recurrentes se podría utilizar ticagrelor como monoterapia en dosis 90 mg cada 12 h. (57)	IIb	B

## 2.2 Síndromes coronarios crónicos

### 2.2.1 Antiagregación en pacientes que reciben una angioplastia coronaria

La DAP sigue siendo una herramienta clave en el tratamiento de pacientes con angioplastia coronaria en SCC, reduciendo la tasa de eventos relacionados al stent, además de brindar protección contra los eventos no relacionados con el mismo. Desde la publicación de los resultados de CREDO la combinación de aspirina y clopidogrel por el plazo de 12 meses se convirtió en el estándar de tratamiento (61).

Con el advenimiento de nuevos antiagregantes plaquetarios potentes como el ticagrelor y prasugrel, al igual que con la mejoría tecnológica de los stents farmacológicos de última generación, y la posibilidad de optimizar los resultados con imágenes intravasculares, han reducido el riesgo de trombosis del stent de forma significativa. Sin embargo, en pacientes con SCC, es importante jerarquizar si el riesgo hemorrágico aumentado relacionado a estos antiagregantes no supera el potencial beneficio, siendo que el estado protrombótico e inflamatorio del SCA no se encuentra tan presente en estos cuadros.

Los ensayos en los cuales se compararon estas drogas con clopidogrel en pacientes sometidos a angioplastia incluyeron exclusivamente pacientes con SCA, por lo que los resultados no son aplicables a esta población. De la misma manera, todos los ensayos que compararon diferentes duraciones de tratamiento doble antiplaquetario lo hicieron con aspirina y clopidogrel. Por tal motivo, el antiagregante de elección en este escenario es el clopidogrel. Existe sin embargo evidencia para el uso de otros antiagregantes de forma seleccionada, como es el caso del ticagrelor en el estudio THEMIS, en el cual se aleatorizaron 19220 pacientes de alto riesgo cardiovascular, diabéticos, con enfermedad coronaria estable, a recibir doble antiagregación con aspirina y ticagrelor vs aspirina y placebo. El esquema de DAP con ticagrelor redujo el punto final de eventos isquémicos en un 19%, a costas de un aumento de sangrado mayor TIMI e incluso de sangrado intracraneal (0.2% de aumento de riesgo absoluto) (62). En base a esto, podría considerarse su uso en pacientes de alto riesgo isquémico y bajo riesgo hemorrágico.

Respecto al pretratamiento en síndromes coronarios crónicos, un subanálisis del CREDO (que incluyó solamente 1/3 de pacientes con síndromes coronarios crónicos), demostró beneficio con esta estrategia solamente si se realizaba al menos 15 horas antes del procedimiento(61). Sin embargo, los ensayos aleatorizados PRAGUE-8 y ARMYDA-5 (63,64) no han demostrado beneficio isquémico de pretratar a los pacientes con clopidogrel respecto de realizar la carga en la sala de hemodinamia, y se ha encontrado una señal de aumento de sangrado menor. Por este motivo, no se puede recomendar de rutina el uso rutinario de esta estrategia. Tabla 6.

**Tabla 6.** Resumen de recomendaciones del uso de antiplaquetarios en pacientes con síndromes coronarios crónicos sometidos a angioplastia coronaria

Recomendaciones	Clase	Nivel de evidencia
– Se recomienda utilizar aspirina en dosis de 100 mg. (28)	I	A
– Se recomienda el uso de DAP. (61)	I	A
– Se recomienda el uso de clopidogrel como segundo agente antiagregante plaquetario. (61)		A
– El ticagrelor podría utilizarse en lugar de clopidogrel, en pacientes de alto riesgo isquémico y bajo riesgo hemorrágico. (62)		C
– El pretratamiento con clopidogrel podría ser utilizado con al menos 15 hs de anticipación, en pacientes seleccionados, de alto riesgo isquémico. (63-65)	IIb	B

### **Duración óptima de doble antiagregación**

La duración de la doble antiagregación plaquetaria posterior a la realización de una angioplastia en un SCC es habitualmente de 12 meses. Esta duración es tomada de los primeros estudios de uso de clopidogrel en pacientes con angioplastia coronaria como el CREDO (61). Sin embargo, en los últimos años se han evaluado distintos esquemas de menor duración buscando ofrecer el mismo beneficio con menor riesgo de sangrado. El estudio EXCELLENT evaluó un esquema de 6 meses de aspirina y clopidogrel vs 12 meses, encontrando la misma tasa de eventos isquémicos en ambos grupos, con una disminución numérica, no estadísticamente significativa, en los eventos hemorrágicos con la terapia abreviada(66). El estudio incluyó pacientes con síndrome coronario agudo y crónico, y no se observó diferencias en el análisis de subgrupos según tipo de evento. El estudio PRODIGY comparó un esquema de 6 meses de DAP contra 24 meses, encontrando nuevamente una ausencia de beneficio isquémico con la terapia prolongada, y con un aumento estadísticamente significativo de los sangrados, sobre todo en el grupo de pacientes con SCC (67). De hecho, el análisis de eventos adversos cardíacos netos (es decir, incluyendo isquémicos y hemorrágicos), demostró daño con la terapia de 24 meses en pacientes con SCC. Posteriormente, el estudio ISAR-SAFE aleatorizó a más de 4000 pacientes a 6 vs 12 meses de DAP, confirmando los resultados evidenciados en los estudios anteriores, al igual que en los estudios ITALIC y SECURITY (68-70). Por su lado, en la era de los stents de nueva generación, existen también estudios que compararon estrategias de 3 meses de DAP versus 12 meses, como el OPTIMIZE y el RESET, demostrando la no inferioridad en términos de protección isquémica con el esquema corto, con una reducción de los eventos hemorrágicos (71,72).

Un metaanálisis de Palmerini et al de más de 31000 pacientes de ensayos aleatorizados encontró una reducción de la mortalidad con un esquema abreviado, y comparativamente un esquema de 6 meses vs 12 meses presentó tasas similares de mortalidad, IAM y trombosis del stent, con menor riesgo de sangrado(73). Otro metaanálisis más reciente demostró resultados similares a los observados por Palmerini, con mayor uso de stents de última generación liberadores de droga, mostrando que en el caso de los SCC los esquemas de 3 a 6 meses son seguros(73).

Los esquemas prolongados (>12 meses) de DAP en síndromes coronarios crónicos en general tampoco han mostrado beneficio. Los estudios ARCTIC-interruption, DAPT y LATE han mostrado una reducción de la tasa

de IAM y trombosis del stent a nivel general, pero una ausencia de beneficio en este grupo de pacientes con SCC, con mayor riesgo de sangrado(74,75). Tabla 7

### Nuevas estrategias

Recientemente se publicó el estudio STOP-DAPT2, en el cual se evaluó el tratamiento doble antiagregante por 1 mes posterior a una angioplastia, con posterior monoterapia con clopidogrel por 11 meses, vs 12 meses de terapia doble con ambas drogas. El 62% de los pacientes habían ingresado por un SCC. La estrategia evaluada demostró no inferioridad con respecto a eventos isquémicos (con muy baja tasa de eventos en ambas ramas), y superioridad respecto al sangrado mayor o menor TIMI(76).

El estudio SMART CHOICE evaluó una estrategia similar al estudio anterior, pero con 3 meses de DAP previo a la monoterapia por 9 meses, y encontró resultados similares al compararla con 12 meses de DAP. En este trabajo se incluyeron poco más de 40% de pacientes con SCC, siendo en la mayoría de los casos pacientes con SCA(40).

Existen ciertas limitaciones a la hora de aplicar estas estrategias a la población general: En primer lugar, no se compararon estas estrategias ultra abreviadas contra la terapia doble de 6 meses, que como vimos previamente impresiona ser mejor que la de 12 meses, respecto al sangrado. Además, ambos estudios fueron abiertos, y utilizaron stents farmacológicos de segunda generación en adelante, algo que no es posible conseguir en todos los lugares de nuestro país. De la misma forma, el estudio STOP-DAPT2 utilizó optimización de la angioplastia con IVUS en la gran mayoría de los casos. Figura 4

**Tabla 7.** Resumen de recomendaciones del tiempo de uso de antiplaquetarios en pacientes con SCC sometidos a angioplastia coronaria

Recomendaciones	Clase	Nivel de evidencia
– Se recomienda usar un esquema de DAP por 3-6 meses. (73,77)	I	A
– Se puede utilizar un esquema de MAP con clopidogrel luego de 1-3 meses de DAP en pacientes seleccionados con alto riesgo hemorrágico. (71,72)	Ila	A
– Se puede utilizar un esquema de MAP con ticagrelor luego de 3 meses de DAP en pacientes seleccionados con alto riesgo isquémico y hemorrágico. (40)	Ila	B
– Se puede utilizar DAP con clopidogrel y aspirina por 12 meses o más en pacientes con alto riesgo isquémico.	Ila	C

### 2.2.2 Tratamiento antiagregante a largo plazo en SCC

Entendemos que en este escenario le caben las mismas recomendaciones que a los pacientes con SCA alejados de la angioplastia coronaria. Se deberá evaluar el riesgo isquémico de cada uno de los pacientes con el fin de estimar riesgos y beneficios de cada estrategia.

## 2.3 Situaciones especiales

### 2.3.1 Terapia antiplaquetaria en pacientes con indicación de anticoagulación oral por FA

La FA es muy prevalente a nivel global, aumentando de 4 a 5 veces el riesgo de desarrollar un accidente cerebrovascular (ACV) y representando entre el 15% y el 20% de los ACV isquémicos (78,79). La enfermedad aterosclerótica coronaria comparte factores de riesgo como la obesidad, hipertensión y diabetes, con la FA y por este motivo ambas patologías se encuentran frecuentemente asociadas. Se estima que los pacientes con enfermedad coronaria que reciben anticoagulación (AC) crónica poseen 7 veces más probabilidades de tener una indicación específica para el uso de antiplaquetarios concomitante, que aquellos sin enfermedad (80). Por todo esto no llama la atención que la incidencia de fibrilación auricular (FA) en el contexto de los síndromes coronarios se reporte entre el 6 y 10% en los distintos registros (81,82).

Históricamente, estos pacientes, eran tratados con la denominada: terapia triple (TT), que consistía en AC y doble antiagregación plaquetaria (DAP). Esto se debía a que la AC no es suficiente para proteger de eventos coronarios a aquellos pacientes tratados recientemente con una ATC y de manera similar, la DAP tampoco era suficiente protección tromboembólica para aquellos con FA (81,83,84). Debido a que la terapia antitrombótica triple aumenta significativamente el riesgo de sangrado, y el sangrado mayor se asocia a un riesgo de muerte 5 veces mayor después de un SC, fue importante buscar alternativas terapéuticas.

En general, en pacientes con FA sin prótesis valvulares mecánicas o estenosis mitral moderada a grave, la evidencia respalda el uso de anticoagulantes orales directos (DOACs) en lugar de antagonistas de la vitamina K (AVK) en términos de seguridad (es decir, menor riesgo de hemorragia) y eficacia (reducción de eventos cardio-

embólicos). En el escenario de pacientes con FA y necesidad de DAP por un reciente evento coronario, los ensayos han probado el beneficio de la utilización de apixabán (estudio AUGUSTUS), dabigatrán (estudio REDUAL-PCI), rivaroxabán (estudio PIONEER) y edoxabán (ENTRUST) (85-88). En todos ellos, los DOACs han mostrado no inferioridad con relación a la prevención de eventos isquémicos y reducción de eventos hemorrágicos. Sin embargo, las dosis utilizadas de rivaroxabán (15 mg día y 2,5 mg cada 12 hs) fueron menores que las que demostraron ser útiles en FA para prevención cardioembólica. En el caso de dabigatrán, el subanálisis de pacientes tratados por SCA, mostró una tendencia significativa al aumento de la tasa de reinfarto en el subgrupo tratado con dabigatrán 110 mg cada 12 hs. Los AVK serían de elección en aquellos pacientes con contraindicación a DOACs.

Es por todo ello que el cuerpo de la evidencia parece mostrar que, luego de un síndrome coronario, que a consideración del médico tratante requiere el uso de iP2Y12, la terapia antitrombótica dual (TAD) con un DOAC para la prevención de eventos embólicos y un inhibidor P2Y12 para la protección coronaria parece la estrategia con el mejor balance entre protección isquémica y minimización de hemorragias. La evidencia para el uso de anticoagulación oral junto con ticagrelor o prasugrel como terapia dual es limitada, ya que en la mayoría de los estudios se utilizó clopidogrel, por lo que la combinación con estos inhibidores más potentes debería ser utilizada en casos muy seleccionados.

Con relación a la utilización de aspirina, todos los ensayos la utilizaron durante la fase aguda (entre 2 y 7 días) por lo que no hay evidencia para evitarla en esta etapa(89). Por otro lado, en aquellos pacientes con alto riesgo isquémico, teniendo en cuenta que la mayor tasa de eventos relacionados con el vaso tratado se da en los primeros 30 días, parece razonable prolongarla hasta 1 mes, seguida de terapia dual hasta cumplir los 12 meses.

Datos recientes del estudio AFIRE (Estudio de Fibrilación Auricular y Eventos Isquémicos con Rivaroxabán en Pacientes con Enfermedad Arterial Coronaria Estable) y los ensayos OACALONE (Optimización de la Atención Antitrombótica en Pacientes con Fibrilación Auricular y Stent Coronario) respaldan el uso de un AC solo entre los pacientes con CAD estable que necesitan anticoagulación a largo plazo (90,91). Tabla 8. Figura 5

**Tabla 8.** Antitrombóticos al alta de un SC con indicación de anticoagulación por FANV

Recomendaciones	Nivel de recomendación	Nivel de evidencia
– Se recomienda el uso de clopidogrel sobre otros iP2Y12 más potentes, cuando se necesite una terapia antitrombótica combinada.	I	C
– En pacientes con SC, tratado con ATC, de bajo o moderado riesgo isquémico, se recomienda la administración de AAS, clopidogrel y un anticoagulante durante la hospitalización y hasta una semana. Luego se recomienda continuar con clopidogrel y anticoagulación. (86-88)	I	A
– En pacientes con SC con alto riesgo isquémico, tratados con ATC, la administración de AAS, clopidogrel y un anticoagulante oral puede usarse hasta un mes. Luego se recomienda continuar con clopidogrel y anticoagulación, suspendiendo aspirina.	Ila	C
– Se recomienda utilizar anticoagulantes orales directos (DOAC) sobre los antagonistas de la vitamina K, siempre que no exista una contraindicación. (86-88)	I	A
– En pacientes con SCA tratados con ATC, se recomienda mantener el clopidogrel por 12 meses junto con el anticoagulante oral.	I	C
– En pacientes con SCA tratados ATC, el clopidogrel puede mantenerse hasta 6 meses si existe un alto riesgo hemorrágico.	Ila	C
– En pacientes con SCA tratado medicamente, sin ATC, se puede administrar clopidogrel y anticoagulante oral por 12 meses.	Ila	C
– En pacientes con SCC tratados con ATC, se recomienda mantener el clopidogrel por 3-6 meses junto con el anticoagulante oral.	I	C
– En pacientes con SCC tratados con ATC, el clopidogrel puede suspenderse al mes si existe un alto riesgo hemorrágico.	Ila	C
– Se recomienda el uso de un anticoagulante oral como monoterapia, en aquellos pacientes con enfermedad coronaria estable que necesitan anticoagulación a largo plazo(90,91).	I	B
– Si el riesgo isquémico coronario fuera elevado y el paciente presenta un bajo riesgo de sangrado, se podría continuar con aspirina más allá de los 12 meses, en conjunto con el anticoagulante.	Ilb	C

### *Pacientes con válvulas protésicas mecánicas o estenosis mitral moderada a severa*

En este grupo de pacientes, la indicación de anticoagulación es con AVK. En un meta análisis en red, la terapia dual (AVK más clopidogrel) se asoció a una tendencia en la reducción de la hemorragia mayor frente a la triple terapia (AVK + clopidogrel + aspirina) por criterio TIMI (OR 0,58; IC del 95%: 0,31-1,08), mientras que no se observó diferencia significativa en eventos CV mayores (OR 0,96; IC del 95%: 0,60-1,46) (25).

### *2.3.2 Manejo de antiagregación en pacientes sometidos a cirugía*

El riesgo de presentar eventos isquémicos o hemorrágicos en pacientes sometidos a cirugía no cardíaca dentro del año de una angioplastia coronaria depende de factores del paciente (riesgo isquémico, incluidos los relacionados a la angioplastia y riesgo hemorrágico ya discutidos previamente en este consenso) y factores de la cirugía. Durante una intervención quirúrgica se produce estrés hemodinámico, liberación de factores inflamatorios y procoagulantes y sangrado que pueden precipitar un evento isquémico coronario.

Aproximadamente el 20% de los pacientes que se realizan una angioplastia coronaria con stent requieren una intervención quirúrgica dentro de los 2 años (92,93). Estos pacientes presentan un riesgo aumentado de isquemia perioperatoria, infarto de miocardio y muerte, en particular aquellos que han sufrido un síndrome coronario agudo(94). Este riesgo varía entre el 3 y el 11% dependiendo del tiempo desde la angioplastia, el tipo de cirugía y la definición del evento adverso cardiovascular (95,96). La discontinuación temprana de la antiagregación plaquetaria es uno de los factores más fuertemente asociados a la trombosis del stent (97). El riesgo de complicaciones perioperatorias es mayor cuanto más temprana sea la cirugía luego de la angioplastia. Un estudio danés comparó de forma retrospectiva 4303 pacientes quirúrgicos que habían sido sometidos a una angioplastia en los últimos 12 meses y 20232 pacientes quirúrgicos que no tenían historia previa de cardiopatía isquémica y se pudo ver que los pacientes con angioplastia en el último mes, presentaban un riesgo aumentado de infarto agudo de miocardio y mortalidad cardiovascular, pero no de mortalidad total. Otros factores asociados a peor pronóstico fueron la cirugía de urgencia y el antecedente de síndrome coronario agudo(98). Según otro estudio de cohorte retrospectivo de pacientes con angioplastia con stent (n 9381) controlado con pacientes con semejantes factores de riesgo, pero sin angioplastia (n 18782), el riesgo de infarto y revascularización permanece alto durante el primer año, pero sin diferencias en la mortalidad total (99). Tabla 9.

El tipo de stent implantado tiene implicancias en el riesgo, ya que el tamaño del dispositivo, la longitud, la velocidad de endotelización, y la tecnología de este influye en el riesgo de trombosis frente a la suspensión. Por otro lado, el tipo de lesión tratada, su grado de calcificación, así como la optimización en relación a su correcta implantación juegan un rol en dicho riesgo.

La revascularización incompleta también aumenta el riesgo de infartos posoperatorios, especialmente en pacientes que recibieron una angioplastia con stent en las últimas 6 semanas; por cada vaso no revascularizados aumentaría un 17% el riesgo de infarto(100). Tabla 10

El riesgo de eventos adversos varía según el tipo de cirugía y las guías de manejo de cirugía no cardíaca estratifican el riesgo en bajo (<1%), intermedio (2-5%) y alto (>5%)(101-103). La Sociedad Europea de Cardiología junto a la Sociedad Europea de Anestesiología, validaron el riesgo asociado a la cirugía no cardíaca en pacientes con una angioplastia con stent en el último año, y encontraron que comparado con las cirugías consideradas de bajo riesgo, el riesgo de MACE (infarto o muerte y un combinado de infarto más muerte) fue de 1.9 y 3.1% para las cirugías de riesgo intermedio y 5.8 y 11.3% para las cirugías de alto riesgo (104). Por otro lado, algunos estudios pequeños y un metaanálisis evaluaron el uso de aspirina en cirugías de piel, intervenciones odontológicas mínimas y cirugía de cataratas y vieron que el riesgo de sangrado es menor (105).

El uso de aspirina para disminuir el riesgo isquémico en pacientes sometidos a cirugía no cardíaca fue evaluado por varios estudios pequeños, sin encontrar diferencias significativas (106-108). Merece una mención el estudio POISE-2, ya que fue el único en randomizar pacientes (n 10010) sometidos a cirugía no cardíaca a recibir aspirina 200 mg o continuar con la aspirina si ya la estaban tomando vs placebo. En este estudio solamente un 4.3% de los pacientes tenía antecedentes de angioplastia coronaria y se excluyeron los pacientes con angioplastia con stent metálico (BMS) en las últimas 6 semanas o stent recubierto por fármacos (DES) en el último año, por lo que no es representativo de la población con DAP que se analiza en este capítulo, aun así, no se encontraron diferencias significativas en cuanto al punto final de muerte o infarto no fatal pero si de aumento significativo de los sangrados graves (109). En un análisis post hoc, del grupo de pacientes con angioplastia previa (n 470), el uso de aspirina redujo el punto final combinado de infarto y muerte, con un resultado neutro en el número de sangrados (105). No existen estudios prospectivos que analicen la suspensión del clopidogrel, prasugrel o ticagrelor ante una cirugía no cardíaca. Un pequeño trabajo retrospectivo sugiere un importante aumento del sangrado ante la continuación del clopidogrel, más aún en combinación con aspirina (110). Un metaanálisis de 16 estudios que evaluó si la estrategia de manejo de la DAP influía en el riesgo de MACE/sangrado en pacientes con angioplastia en el último año sometidos a cirugía no cardíaca no encontró diferencias en al menos 6 estrategias diferentes, concluyendo que no existe evidencia suficiente para recomendar una estrategia por encima de otra y resaltando que otros factores como la urgencia de la cirugía, el tiempo de desde la angioplastia, el riesgo

**Tabla 9.** Riesgo quirúrgico de acuerdo con el tipo de intervención en pacientes dentro del año de una angioplastia coronaria

Bajo Riesgo (<1%)	Riesgo Intermedio (2-5%)	Alto Riesgo (<5%)
Cirugía superficial:	Intraperitoneal (esplenectomía, reparación de hernia hiatal, colecistectomía)	Cirugía aórtica y cirugía vascular mayor.
- mama	Carótida sintomática (ATP o endarterectomía)	Revascularización a cielo abierto o amputación o tromboembolectomía.
- dental	Angioplastia periférica	Cirugía duodeno pancreática
- tiroides	Endoprótesis aórtica	Cirugía hepática o vías biliares
- ojo	Cirugía de cabeza y cuello	reparación de perforación intestinal
- reconstructiva	Neurocirugía o traumatológica mayor (cadera y columna)	Esofagectomía
- carótida asintomática (ATP o endarterectomía)	Urológica y ginecológica mayor	Resección de glándulas suprarrenales
Ginecológica menor	Trasplante renal	Cistectomía total
Traumatológica menor (artroscopia)	Intratorácica no mayor	Neumonectomía
Urológica menor (RTU)		Trasplante pulmonar o hepático

Adaptado de K. Norderund y col. (Validation of the European Society of Cardiology and European Society of Anaesthesiology non-cardiac surgery risk score in patients treated with coronary drug-eluting stent implantation (104). ATP angioplastia periférica. RTU resección transuretral.

**Tabla 10.** Factores relacionados a mayor riesgo de eventos adversos en pacientes con angioplastia con stent en el último año y sometidos a cirugía no cardíaca

Factores del Paciente	Factores de la angioplastia	Factores de la cirugía
Edad	Tiempo transcurrido desde la angioplastia	Cirugía de urgencia
Antecedente de diabetes	SCA	Riesgo de la cirugía (ver tabla 1).
Antecedentes de infarto	Lesiones calcificadas	
Antecedentes de TIS	Lesiones ostiales	
Antecedente de insuficiencia renal	Revascularización incompleta	
Fragilidad	Angioplastia compleja (2 o más stents, más de 3 lesiones tratadas, largo stent >60 mm, diámetro <3 mm, tratamiento de oclusión total o de RIS)	
Antecedentes de sangrado		

TIS: trombosis intra stent, SCA: síndrome coronario agudo, RIS: restenosis intra stent

inherente a la cirugía, la optimización prequirúrgica y el estado funcional del paciente tienen mayor peso en el riesgo de eventos isquémicos/hemorrágicos (111).

El uso de aspirina e iP2Y12 en pacientes sometidos a cirugía cardíaca ha sido más estudiado. Maloney y col. publicaron en el año 2000 los resultados de un estudio caso control donde el uso de aspirina al menos 7 días previos a la cirugía de revascularización miocárdica mostró un descenso significativo de la mortalidad sin aumentar significativamente el sangrado (112). Un metaanálisis posterior sugiere un aumento en el riesgo de sangrado al continuar el uso de aspirina preoperatoria en cirugías de bypass coronario (113). En cuanto al uso de DAP en cirugías de bypass coronario la mayor evidencia deriva del subanálisis de pacientes que se sometieron a esta cirugía de los grandes estudios randomizados de iP2Y12 (114-118). En todos los casos, el uso del segundo antiagregante (iP2Y12) aumentó el riesgo de sangrado. En un subanálisis del PLATO, en pacientes recibiendo DAP, la suspensión de clopidogrel 7 días previos a la cirugía tuvo similares tasas de sangrado que la suspensión de ticagrelor por 24 a 72 h (119). Un metaanálisis que comparó la suspensión de clopidogrel por más o menos de 5 días pre cirugía de revascularización miocárdica encontró que en los pacientes que recibieron clopidogrel dentro de los 5 días previos a la cirugía hubo mayores tasas de sangrado mayor, reoperación y eventos cardiovasculares (120).

En cualquier caso, recordemos que el prasugrel no debería utilizarse sin conocer la anatomía coronaria, por lo que ningún paciente con síndrome coronario agudo debería llegar a una cirugía de bypass pretratado con prasugrel (121).

Así mismo, algunos estudios que exploraron la estrategia de suspensión de la DAP con terapia puente o "bridging" con cangrelor (un inhibidor P2Y12 reversible de acción ultracorta), inhibidores de los receptores IIb/IIIa (tirofiban o eptifibatide) o anticoagulantes pre cirugía de revascularización miocárdica, no demostraron disminuir el riesgo de eventos isquémicos o hemorrágicos (122-126) aunque se evidenciaron bajas tasas de eventos en general, y el cangrelor demostró un mantenimiento adecuado de la actividad antiplaquetaria durante el puente. Un estudio observacional en Argentina encontró una baja tasa de eventos isquémicos con la estrategia de puente con tirofiban, y una tasa de sangrado de 8%, en su mayoría BARC 2 (127). La ventaja del tirofiban es que posee un tiempo de vida media de 2 hs y el 50% de la actividad plaquetaria se recupera luego de 4 horas de suspensión de la infusión. Un estudio demostró que la suspensión 2 horas previo a una cirugía de revascularización miocárdica en pacientes con síndrome coronario agudo no aumentó el riesgo de sangrado operatorio (128).

En la toma de decisiones de la suspensión de los antiagregantes plaquetarios es preciso tener en cuenta sus características farmacológicas. La aspirina y los inhibidores P2Y12 clopidogrel y prasugrel producen una inhibición plaquetaria irreversible, por lo que se requiere 5-10 días para recobrar la actividad plaquetaria desde la suspensión de estas drogas (que es la vida media de las plaquetas) (129-131). Por otro lado el ticagrelor produce una inhibición plaquetaria reversible y la función plaquetaria se restablece luego de 3 días de su suspensión (132,133). Por otro lado, la transfusión de plaquetas, revierte el efecto de prasugrel y clopidogrel y no así el del ticagrelor.

Al reiniciar el tratamiento luego de la intervención, la máxima acción antiplaquetaria luego de la administración ocurre dentro de minutos con aspirina, luego de 2 horas con ticagrelor y en 3 días con prasugrel (132,133). En cuanto al clopidogrel alcanza su máxima acción 4-5 días con la dosis estándar de 75 mg y si se realiza una carga en este tiempo se reduce a 2 a 6 horas (134,135).

Resumiendo, ante la necesidad de someterse a una cirugía dentro del año de una angioplastia con stent y bajo tratamiento con DAP, se plantea el dilema del riesgo de sangrado si se continúa con el tratamiento antiplaquetario en el periodo perioperatorio o aumentar el riesgo de complicaciones isquémicas si se suspende la DAP. La toma de decisiones debe hacerse en cada paciente en particular teniendo en cuenta el riesgo isquémico y hemorrágico particular del paciente, el riesgo de la cirugía, y el tiempo desde la angioplastia. Si es posible, debe retrasarse la cirugía para cumplir el tiempo de DAP sugerido por esta guía (121) (136,137). Si no es posible se deberá proceder a la cirugía, minimizando con distintas estrategias el riesgo de la interrupción de la DAP. En cualquier caso, siempre que el riesgo de hemorragia (debidamente discutido con el cirujano) lo permita, la aspirina debe continuarse. Tabla 11 y 12

**Tabla 11.** Recomendaciones para el manejo de la antiagregación plaquetaria en pacientes que requieren cirugía no cardíaca

Recomendaciones	Nivel de recomendación	Nivel de evidencia
– En pacientes que deban ser sometidos a cirugía no cardíaca cercanos a una ATC, se recomienda diferir el momento de la intervención hasta completar el tiempo de DAP recomendado, cuando sea posible. (121,136,137)	I	C
– En pacientes que deban ser sometidos a cirugía no cardíaca dentro del año de una angioplastia con stent por SCA, en los que diferir la cirugía aumenta el riesgo de progresión de la enfermedad no cardíaca, se recomienda optimizar la técnica de la angioplastia y el esquema antitrombótico para minimizar los riesgos de la interrupción.	I	C
– En pacientes que deban ser sometidos a cirugía no cardíaca, se recomienda suspender el inhibidor P2Y12 de acuerdo con su vida media (clopidogrel por 5 días, prasugrel por 7 días y ticagrelor por 3 días) siempre que los tiempos lo permitan	I	C
– Siempre que el riesgo de sangrado lo permita, se puede continuar con la aspirina en el período perioperatorio. (105)	Ila	B
– En pacientes de muy alto riesgo isquémico, puede considerarse la terapia puente con inhibidores IIb/IIIa ante la necesidad de suspensión de la DAP temprana luego de la angioplastia. (127,128)	Ila	B
– En pacientes de muy alto riesgo isquémico, podría considerarse la terapia puente con heparinas ante la necesidad de suspensión de la DAP temprana luego de la angioplastia. (122,123)	Ilb	B
– En pacientes sometidos a cirugía no cardíaca se recomienda reiniciar la DAP dentro de las 24 h posoperatorias, si se ha controlado el sangrado.	I	C
– Se recomienda que cualquier intervención quirúrgica, que implique acortar un esquema de DAP, se realice en una institución con acceso a realizar angiografía coronaria en caso de presentar isquemia miocárdica perioperatoria.	I	C

**Tabla 12.** Recomendaciones para el manejo de DAP en pacientes sometidos a cirugía cardíaca

Recomendaciones	Nivel de recomendación	Nivel de evidencia
– En pacientes que se sometan a cirugía de bypass coronario luego de un SCA, se recomienda suspender el iP2Y12 (clopidogrel por 7 días, prasugrel por 5 días y ticagrelor por 3 días). (129–133,135)	I	B
– En pacientes que se sometan a cirugía de bypass coronario luego de un SCA, se recomienda continuar con aspirina en el período perioperatorio. (112)	I	C
– En pacientes sometidos a cirugía de revascularización miocárdica luego de un SCA, puede considerarse la terapia puente con inhibidores IIb/IIIa ante la necesidad de suspensión de la DAP temprana luego de la ATC. (127,128)	Ila	B
– En pacientes sometidos a cirugía de revascularización miocárdica luego de un SCA, podría considerarse la terapia puente con heparina ante la necesidad de suspensión de la DAP temprana, luego de una ATC con alto riesgo isquémico.	Ilb	B
– En pacientes sometidos a cirugía de bypass coronario en contexto de SCA se recomienda reiniciar la DAP dentro de las 24 hs posoperatorias si se ha controlado el sangrado, sobre todo si hay una ATC reciente.	I	C

### 2.3.3 Terapia antiplaquetaria en pacientes con cáncer

Los pacientes con cáncer presentan un riesgo elevado de padecer enfermedad coronaria aterosclerótica(138). Esto está vinculado en parte a que ambas enfermedades comparten algunos factores de riesgo como tabaquismo, obesidad, sedentarismo e inflamación crónica, además del riesgo provisto por el cáncer mismo(139). La complejidad del tratamiento antiplaquetario en pacientes con cáncer radica en la necesidad de suspensiones transitorias frecuentes para cirugías o biopsias, sumado al riesgo hemorrágico y trombótico desbalanceado que está dado por el cuadro oncológico (140).

Guo et al demostraron que pacientes con cáncer que requieren una angioplastia, tienen mayor riesgo tanto trombótico como hemorrágico (141). En especial, los pacientes con cáncer de pulmón o de colon tienen un mayor riesgo de reinfarto post angioplastia a los 90 días (142), mientras que las neoplasias con mayor riesgo de sangrado son las de pulmón, cabeza y cuello, gastrointestinal, colorectal, ginecológicas, leucemia aguda, mieloma múltiple y linfoma no Hodgkin (143).

En cuanto a la selección de tienopiridina en pacientes que reciben una angioplastia programada, es decir, fuera de un evento agudo, el ticagrelor y el Prasugrel se han asociado a un incremento en los episodios hemorrágicos, por lo que el clopidogrel sería de elección(144). El advenimiento de nuevas herramientas de optimización de angioplastia como IVUS o OCT, junto con los DES de nueva generación, permiten reducir el tiempo de doble antiagregación de forma segura, lo cual reduciría el riesgo de sangrado y permitiría un rápido reinicio de terapias oncológicas necesarias, por lo que esquemas de 1-3 meses de DAP serían recomendables (145-147).

Para las angioplastias relacionadas a un síndrome coronario agudo en pacientes oncológicos, el desafío es mayor, y exista escasa literatura al respecto. La estrategia de revascularización sigue siendo preferida en pacientes con IAMCEST, aunque algunos autores postulan una estrategia conservadora en los SCASEST, sobre todo en pacientes con cáncer avanzado y baja expectativa de vida, o con coagulopatías(148). En cuanto a la elección de antiplaquetario, hay escasa evidencia para el uso de ticagrelor o prasugrel, por lo que se suele recomendar el uso de clopidogrel. Se sugiere realizar un esquema abreviado de doble antiagregación plaquetaria, de 6 meses en pacientes de alto riesgo isquémico, y abreviarlo aún más a 1-3 meses en pacientes con cáncer activo con alto riesgo hemorrágico (2) (149).

En base a lo previamente enunciado, recomendamos una serie de enfoques:

- Se recomienda valorar el riesgo trombótico y hemorrágico de los pacientes con cáncer acorde a el tipo de cáncer que presentan, la terapia que reciben, y las comorbilidades que pueden presentar (anemia, plaquetopenia, etc).
- En pacientes con cáncer que se realizan angioplastias programadas o por síndrome coronario agudo, se recomienda el uso de clopidogrel por sobre otros iP2Y12.
- En pacientes con cáncer que se realizan angioplastias programadas, se recomienda un esquema abreviado de doble terapia antiagregante (1-3 meses) en caso que presenten un cáncer con alto riesgo hemorrágico, o que requieran biopsias o terapéuticas que necesiten una suspensión frecuente de la antiagregación.
- En pacientes con cáncer que se realizan angioplastias por síndrome coronario agudo, de alto riesgo isquémico y alto riesgo hemorrágico, se recomienda un esquema abreviado de doble terapia antiagregante (6 meses). En caso que prime el riesgo isquémico sobre el hemorrágico, se puede usar esquema estándar de 12 meses, mientras que si prima el riesgo hemorrágico se puede considerar reducir a 3 meses el tratamiento.

### 2.3.4 Switch de inhibidores P2Y12

A pesar de no estar respaldada por grandes volúmenes de evidencia científica, la práctica de rotar inhibidores de P2Y12 es frecuente, y obedece a numerosas circunstancias de la práctica clínica. Un episodio de sangrado puede obligarnos a desescalar la potencia del inhibidor (ej: Ticagrelor a Clopidogrel), o un evento isquémico intra tratamiento puede requerir que hagamos lo contrario (ej: Clopidogrel a Prasugrel). Efectos adversos como la disnea o bradicardia del ticagrelor también pueden hacernos rotar entre inhibidores de similar potencia, por ejemplo hacia Prasugrel.

El principal problema radica en que los 3 inhibidores usados habitualmente en la práctica clínica tienen diferentes propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas, lo cual da lugar a potenciales interacciones droga-droga (150,151). El riesgo sobre todo está dado por un potencial aumento de riesgo de trombosis del stent al momento de desescalar el tratamiento. Por tal motivo, las guías recomiendan realizar el switch con una carga del nuevo inhibidor durante el período agudo, es decir, el de mayor riesgo de trombosis del stent(152,153). Por cuestiones de practicidad, este consenso define el período agudo como los primeros 3 meses de una angioplastia realizada de forma programada, y los primeros 12 meses de una angioplastia realizada por un síndrome coronario agudo.

La evidencia que respalda el switch de inhibidores P2Y12 es escasa, y en general no proviene de estudios aleatorizados. La única excepción es el switch de clopidogrel a ticagrelor, cuya evidencia proviene del estudio PLATO en donde el 50% de los pacientes que recibió ticagrelor estaba pretratado con clopidogrel(31). Incluso en el estudio PEGASUS, en pacientes de 1 a 3 años post síndrome coronario agudo, el tratamiento prolongado con ticagrelor sin dosis de carga redujo eventos isquémicos, a expensas de más eventos hemorrágicos. 1/3 de los

pacientes de este estudio recibían clopidogrel al momento de la aleatorización(54). Para el caso de Prasugrel, el estudio TRITON-TIMI excluyó aquellos pacientes que habían recibido clopidogrel, por lo que no podemos tomar conclusiones de este estudio de este switch. Existe evidencia de estudios observacionales y registros que parecen indicar que el switch de clopidogrel a Prasugrel es al menos seguro (154-156). Otros estudios como el SWAP y el RESPOND demostraron de forma sistemática un aumento de la inhibición plaquetaria al escalar de clopidogrel a prasugrel o ticagrelor, que se producía más rápido si se administraba dosis de carga (157,158).

Para el caso de desescalar el tratamiento antiplaquetario, de ticagrelor o prasugrel a clopidogrel, existen estudios aleatorizados ya mencionados previamente en este consenso como el TOPIC, TROPICAL-ACS, TALOS-AMI y Popular-Genetics. En líneas generales, la estrategia de desescalar tras un tiempo de tratamiento con inhibidores potentes, sea en todos los pacientes o guiado por test genético o de agregabilidad plaquetaria, reduce el riesgo hemorrágico y pareciera ser no inferior en cuanto a eventos isquémicos. Tabla 13

**Tabla 13.** Recomendaciones para el switch de inhibidores P2Y12

Recomendaciones	Nivel de recomendación	Nivel de evidencia
– Durante los 3 primeros meses de una angioplastia programada, o los primeros 12 meses luego de un síndrome coronario agudo, se puede realizar dosis de carga al rotar inhibidores P2Y12. (157,158)	<b>Ia</b>	<b>C</b>
– Se recomienda que la dosis de carga se administre 24hs posterior a la última dosis de ticagrelor o Prasugrel, al rotar a clopidogrel.	<b>Ia</b>	<b>C</b>
– Se recomienda que la dosis de carga se administre en cualquier momento, independientemente de la última dosis de clopidogrel, al rotar a Prasugrel o ticagrelor	<b>Ia</b>	<b>C</b>
– Pasado el tiempo establecido como período agudo, se podría realizar switch de inhibidores P2Y12 sin requerimiento de dosis de carga.	<b>Ib</b>	<b>C</b>

### 3. ANTICOAGULANTES

#### 3.1 Manejo del tratamiento anticoagulante en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

En los síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST, la utilización de anticoagulantes aporta un beneficio comprobado, adicional al tratamiento antiagregante plaquetario. La elección del tipo de anticoagulante a utilizar dependerá en primera instancia, de la realización de la coronariografía o no, así como su momento (emergente, urgente o programada); como así también del riesgo de sangrado del paciente.

Heparina sódica (HNF): En el año 1990 el grupo RISC, publicó un análisis de 796 pacientes con enfermedad arterial coronaria inestable (angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q) que fueron aleatorizados para recibir un tratamiento doble ciego controlado con placebo, con aspirina oral 75 mg/día y/o 5 días de HNF intermitente. La aspirina mostró reducción del riesgo de infarto de miocardio y muerte a los 5 días (HR 0,43; IC95%: 0,21-0,91), al mes (HR 0,31; IC95%: 0,18-0,53) y a los 3 meses (HR 0,36; IC95%: 0,23-0,57). La HNF no tuvo una influencia significativa en la tasa de eventos, aunque el grupo tratado con aspirina y heparina tuvo el menor número de eventos durante los 5 días iniciales(159).

En el año 1994 se publicaron los resultados del estudio ATACS, donde 214 pacientes fueron aleatorizados; 109 para recibir aspirina sola (162,5 mg diarios) y 105 para recibir una combinación de aspirina más anticoagulación, es decir, aspirina 162,5 mg al día más HNF. El punto final fue un combinado de infarto de miocardio y/o muerte. A los 14 días, hubo una reducción significativa en los eventos isquémicos totales en el grupo combinado versus aspirina sola (10,5% versus 27%,  $p = 0,004$ ). Un análisis de eficacia de los eventos primarios a las 12 semanas también reveló una gran reducción en los eventos isquémicos totales en el grupo combinado versus aspirina sola (13% versus 25%,  $p = 0,06$ ). Las complicaciones hemorrágicas fueron un poco más frecuentes con terapia combinada (160).

Un metaanálisis publicado en 1996 incluyó seis ensayos randomizados. El riesgo relativo global de infarto de miocardio o muerte durante el tratamiento aleatorizado fue de 0,67 (IC95%: 0,44-1,02) en pacientes con angina inestable tratados con aspirina más heparina en comparación con los tratados con aspirina sola. Los RR para los criterios de valoración secundarios en pacientes tratados con aspirina más heparina en comparación con los tratados con aspirina sola fueron 0,68 (IC95%: 0,40-1,17) para el dolor isquémico recurrente; 0,82 (IC95%: 0,56-1,20)

para infarto de miocardio o muerte de 2 a 12 semanas después de la aleatorización; 1,03 (IC95%: 0,74-1,43) para revascularización; y 1,99 (IC95%: 0,52-7,65) para hemorragia mayor(161).

**Enoxaparina:** En el estudio TIMI 11B, publicado en 1999, un total de 3910 pacientes con SCASEST fueron aleatorizados para recibir HNF intravenosa durante  $\geq 3$  días seguidos de inyecciones subcutáneas de placebo o terapia ininterrumpida de anticoagulación con enoxaparina durante la fase aguda (bolo intravenoso inicial de 30 mg seguido de inyecciones de 1 mg/ kg cada 12 horas) y fase ambulatoria (inyecciones cada 12 horas de 40 mg para pacientes con peso  $<65$  kg y 60 mg para aquellos con peso  $\geq 65$  kg). El criterio principal de valoración (muerte, infarto de miocardio o revascularización urgente) se produjo a los 8 días en el 14,5% de los pacientes del grupo de HNF y en el 12,4% de los pacientes del grupo de enoxaparina (OR 0,83; IC95%: 0,69-1,00;  $p = 0,048$ ) y a los 43 días en el 19,7% del grupo de HNF y el 17,3% del grupo de enoxaparina (OR 0,85; IC95%: 0,72-1,00;  $P = 0,048$ ). Durante las primeras 72 horas y también durante toda la hospitalización inicial, no hubo diferencia en la tasa de hemorragia mayor en los grupos de tratamiento. Durante la fase ambulatoria, se produjo una hemorragia importante en el 1,5% del grupo tratado con placebo y en el 2,9% del grupo tratado con enoxaparina ( $p = 0,021$ )(162).

En el estudio ESSENCE, publicado en 1998, un total de 3171 pacientes con SCASEST fueron asignados aleatoriamente a enoxaparina 1 mg/kg dos veces al día por vía subcutánea, o a HNF intravenosa continua, durante un mínimo de 48 horas hasta un máximo de 8 días. A los 14 días, el criterio principal de valoración, el riesgo compuesto de muerte, infarto de miocardio o angina recurrente con cambios electrocardiográficos o intervención urgente, fue significativamente menor en los pacientes asignados a enoxaparina en comparación con heparina (16,6% frente a 19,8%; OR 1,24; IC95%: 1,04-1,49;  $p = 0,019$ ). A los 30 días, el riesgo compuesto de muerte, infarto de miocardio o angina recurrente permaneció significativamente más bajo en el grupo de enoxaparina en comparación con el grupo de heparina no fraccionada (19,8% frente a 23,3%, OR 1,23; IC95%: 1,0-1,46;  $p = 0,016$ ). La incidencia de 30 días de complicaciones hemorrágicas graves fue del 6,5% frente al 7,0% ( $p =$  no significativa)(163).

Un metaanálisis que incluyó ensayos que compararon enoxaparina vs. HNF en el SCASEST, verificó que los pacientes con enoxaparina tuvieron un beneficio marginal en el punto final combinado de muerte e infarto a 30 días (10% vs. 11%; OR 0,90; IC95%: 0,810-0,996;  $p = 0,043$ ). Otro metaanálisis que incluyó 30966 pacientes demostró una superioridad de la enoxaparina vs. HNF en el punto final combinado de muerte e infarto y también una menor tasa de sangrado(164,165).

En el estudio SYNERGY se reclutó un total de 10027 pacientes de alto riesgo con SCASEST para ser tratados con una estrategia invasiva temprana. Se randomizaron a enoxaparina subcutánea o HNF intravenosa. El resultado primario de eficacia fue el compuesto de muerte por todas las causas o infarto de miocardio no fatal durante los primeros 30 días después de la aleatorización. El resultado de seguridad primario fue hemorragia mayor o accidente cerebrovascular. No se hallaron diferencias en el criterio principal de eficacia (14,0% en enoxaparina y en el 14,5% en HNF. Se observó más sangrado con enoxaparina, con un aumento estadísticamente significativo en sangrado TIMI mayor (9,1% frente a 7,6%,  $p = 0,008$ ) (166).

**Fondaparinux:** El estudio ASPIRE fue un ensayo en el que 350 pacientes sometidos a angioplastia coronaria fueron asignados de manera randomizada a recibir fondaparinux (2,5 mg o 5 mg) vs. HNF. La dosis reducida de fondaparinux se asoció a menor sangrado respecto de la HNF (167).

El estudio OASIS-5 randomizó más de 20000 pacientes con síndromes coronarios agudos sin elevación del ST para recibir fondaparinux (2,5 mg al día) o enoxaparina (1 mg por kilogramo de peso corporal dos veces al día) evaluando un punto final primario combinado de muerte, infarto de miocardio o isquemia refractaria a los nueve días (resultado primario) y sangrado mayor. El número de pacientes con eventos del punto final primario fue similar en los dos grupos (5,8% para fondaparinux frente a 5,7%) satisfaciendo los criterios de no inferioridad. El tratamiento con fondaparinux se asoció con una cantidad significativamente menor de muertes a los 30 días (295 frente a 352,  $P = 0,02$ ) y a los 180 días (574 frente a 638,  $p = 0,05$ ). La tasa de sangrado mayor a los nueve días fue más baja con fondaparinux que con enoxaparina (2,2% frente 4,1%, HR 0,52; IC95%: 0,44-0,61;  $p < 0,001$ ). Fondaparinux se asoció con una reducción significativa en el número de pacientes con sangrado fatal (7 vs. 22,  $p = 0,005$ ), el número de pacientes con hemorragia que requirió intervención quirúrgica (41 vs. 77), sangrado retroperitoneal (9 vs. 37), transfusiones (164 vs. 287), y sangrado asociado con la muerte al final del estudio (38 vs. 79) ( $P < 0,001$  para todas las comparaciones). Independientemente del tratamiento, los pacientes que tuvieron sangrado mayor durante la hospitalización presentaron tasas significativamente más altas de muerte (13,2% vs. 2,8%), reinfarto (11,9% frente a 3,6%) o accidente cerebrovascular (3,5% a 0,7%) a los 30 días ( $P < 0,001$ )(168).

En relación al tipo de tratamiento recibido, el 63% de los pacientes se sometió a una cinecoronariografía, y las proporciones de pacientes sometidos a ATC (39,5% en el grupo de fondaparinux y 39,5% en el grupo de enoxaparina) o cirugía de revascularización coronaria (15,3% y 14,5%, respectivamente) fueron similar en los dos grupos. Se observó un aumento en la tasa de formación de trombos en el catéter guía con fondaparinux (29 episodios [0,9%], frente a 8 episodios con enoxaparina [0,3%]). Las tasas de otras complicaciones en el contexto de la ATC fueron significativamente menores con fondaparinux que con enoxaparina (pseudoaneurismas que

requirieron cierre, 1,0% vs. 1,6% [ $P = 0,04$ ]; hematoma grande, 1,6% frente a 4,4% [ $P < 0,001$ ]; y complicaciones involucrando el sitio de acceso vascular, 3,3% vs. 8,1% [ $P < 0,001$ ]). La tasa de muerte, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, hemorragia mayor o cualquier complicación del procedimiento a los nueve días fue de 16,6% con fondaparinux, en comparación con 20,6% con enoxaparina (HR 0,81; IC95%: 0,73-0,90;  $p < 0,001$ ).

El estudio FUTURA/OASIS 8 evaluó la seguridad de dos diferentes dosis de HNF como terapia adyuvante durante la angioplastia de pacientes con SCASEST de alto riesgo inicialmente tratados con fondaparinux. Se comparó la dosis estándar de 85 U/kg en bolo con dosis adicional para lograr un TCA de 300 a 350 s (para pacientes con inhibidores GpIIb/IIIa 60 U/kg/d y TCA objetivo de 200 s) versus una dosis fija de 50 U/kg independientemente del uso de inhibidores y sin medición de la medicación de TCA durante el procedimiento. El punto final primario fue el compuesto de sangrado mayor, sangrado menor y complicaciones en el sitio de acceso vascular; que ocurrió en el 4,7% del grupo de dosis baja vs. 5,8% en el grupo de dosis estándar (OR 0,80; IC95%: 0,54-1,19;  $p = 0,27$ ). Las tasas de sangrado mayor no fueron diferentes, pero las tasas de sangrado menor fueron menores en el grupo de dosis baja respecto de la dosis estándar (0,7% vs. 1,7%, OR 0,40; IC95%: 0,16-0,97;  $p = 0,04$ ). Para el punto final secundario de muerte, infarto de miocardio o nueva revascularización del vaso culpable, fue del 4,5% para el grupo de dosis baja frente al 2,9% para el de dosis estándar (OR 1,58; IC95%: 0,98-2,53;  $p = 0,06$ ). Las tasas de trombosis del catéter fueron muy bajas (0,5% en el grupo de dosis baja y 0,1% en el grupo de dosis estándar,  $p = 0,15$ ) (169).

Los estudios de la vida real como los del registro escandinavo de pacientes con SCASEST que incluyó 40616 pacientes, observaron menores tasas de sangrado (1,1 vs. 1,8% aOR 0,54; IC95%: 0,42-0,70) y menor mortalidad intrahospitalaria (2,7 vs. 4,0%, aOR 0,75; IC95%: 0,63-0,89) en pacientes tratados con fondaparinux versus enoxaparina (170).

**Bivalirudina:** En el ensayo REPLACE-2, la monoterapia con bivalirudina se comparó con HNF más inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa en pacientes con SCASEST de alto riesgo. El criterio principal de valoración compuesto fue la incidencia a los 30 días de muerte, infarto de miocardio, nueva revascularización urgente o hemorragia mayor intrahospitalaria; el criterio de valoración compuesto secundario fue la incidencia a los 30 días de muerte, infarto de miocardio o nueva revascularización urgente. Se administró inhibidores de la Gp IIb/IIIa al 7,2% de los pacientes del grupo de bivalirudina. A los 30 días, el criterio principal de valoración compuesto se produjo en el 9,2% de los pacientes del grupo de bivalirudina frente al 10,0% de los pacientes del grupo de HNF más inhibidores Gp IIb/IIIa;  $p = 0,32$ ). El criterio de valoración compuesto secundario se produjo en el 7,6% de los pacientes del grupo de bivalirudina frente al 7,1% de los pacientes de los grupos de HNF más inhibidores Gp IIb/IIIa (OR 1,09; IC95%: 0,90-1,32;  $p = 0,40$ ). Se cumplieron los criterios estadísticos preespecificados de no inferioridad frente a HNF más inhibidores Gp IIb/IIIa para ambos criterios de valoración. Las tasas de hemorragia mayor intrahospitalaria se redujeron significativamente con la bivalirudina (2,4% frente a 4,1%;  $p < 0,001$ ) (171).

En el estudio ACUITY, 13819 pacientes con SCASEST de moderado a alto riesgo, se randomizaron a uno de tres regímenes antitrombóticos: HNF o enoxaparina más un inhibidor de la GP IIb/IIIa, bivalirudina más un inhibidor de la glicoproteína IIb/IIIa o bivalirudina sola. Los puntos finales primarios fueron un punto final compuesto de isquemia (muerte, infarto de miocardio o revascularización no planificada por isquemia), hemorragia mayor y el resultado clínico neto, definido como la combinación del compuesto de isquemia o hemorragia mayor. La bivalirudina más un inhibidor de la GP IIb/IIIa, en comparación con la heparina más un inhibidor de la GP IIb/IIIa, se asoció con tasas no inferiores a los 30 días del criterio de valoración compuesto de isquemia (7,7% y 7,3%, respectivamente), hemorragia mayor (5,3% y 5,7%) y el punto final de resultado clínico neto (11,8% y 11,7%). La bivalirudina sola, en comparación con la heparina más un inhibidor de la glicoproteína IIb/IIIa, se asoció con una tasa no inferior del criterio de valoración compuesto de isquemia (7,8% y 7,3%, respectivamente;  $P = 0,32$ ) y redujo significativamente las tasas de hemorragia mayor (3,0% frente a 5,7%;  $p < 0,001$ ; RR 0,53; IC95%: 0,43 a 0,65) (172). Tabla 14

## Dosis de anticoagulantes en SCASEST

Heparina no fraccionada	En UCO bolo IV 60 U/Kg (máx. 5000 U) + infusión de 12-15 U/Kg (máx. 1000 U/Hora). Objetivo: KPTT 50-70" (puede variar según cada laboratorio y debería correlacionar con una actividad anti-Xa: 0.3-0.7 U/ml mantener infusión durante no más de 48 h. En Hemodinamia, bolo 70-100 U/Kg. Objetivo: TCA 250-300 seg.
Enoxaparina	bolo de 30 mg IV + mantenimiento 1 mg/Kg/12hs sc >75 años: sin bolo con mantenimiento 0.75 mg/kg/12 h sc ClCr 15-30 ml; sin bolo, 1 mg/kg/24 h sc En Hemodinamia bolo de 0.3mg/kg IV si la última dosis tiene más de 8 hs de aplicada.
Fondaparinux	2.5 mg sc cada 24 h ClCr: < 30ml/min NO aplicar En Hemodinamia HNF 50-85 U/Kg IV sin inhibidores del receptor GpIIb/IIIa – (administrar 60 U/Kg con inhibidor Gp IIb/IIIa) Objetivo: TCA 250-300 seg. (sin inhibidor Gp IIb/IIIa) ó 200-250 seg. (con inhibidor Gp IIb/IIIa)
Bivalirudina	0.75 mg/kg bolo IV seguido de infusión de 1,75 mg/kg/h hasta 4 hs posterior a concluido el procedimiento. Un bolo adicional de 0,3 mg/kg puede ser administrado en caso de que el TCA sea <225 s luego de 5 minutos del bolo inicial La infusión se reduce a 1,0 mg/kg/h en pacientes con ClCr <30 mL/min, y a 0,25 mg/kg/h en diálisis.

**Tabla 14.** Resumen de Recomendaciones del uso de anticoagulantes en SCASEST

Recomendaciones	Nivel de recomendación	Nivel de evidencia
– En pacientes de muy alto riesgo isquémico, se recomienda utilizar HNF si la coronariografía se realiza dentro de las primeras 2 horas. La bivalirudina podría ser una opción con la infusión continua hasta 4 h posteriores al fin del procedimiento.	<b>I</b>	<b>C</b>
– Si la coronariografía se decide realizar entre las 2 y 24 horas, se recomienda utilizar fondaparinux por una razonable relación eficacia/seguridad. Se requiere dosis de HNF durante el procedimiento. (168-170)	<b>I</b>	<b>A</b>
– Si la coronariografía se decide realizar entre las 2 y 24 horas, la enoxaparina se puede utilizar, aunque con un mayor riesgo de sangrado que el fondaparinux. Se requiere una dosis extra durante el procedimiento, según el momento de la última dosis previa. (163,165,166)	<b>Ila</b>	<b>A</b>
– Si se decide utilizar una estrategia conservadora (durante la internación o hasta el día 8) o la coronariografía se va a realizar más allá de las 24 horas, se recomienda utilizar fondaparinux por una razonable relación eficacia/seguridad. (167-169)	<b>I</b>	<b>A</b>
– Si se decide por una estrategia conservadora (durante la internación o hasta el día 8) o más allá de las 24 horas, la enoxaparina se puede utilizar, aunque con un mayor riesgo de sangrado que el fondaparinux. (163,165,166)	<b>Ila</b>	<b>B</b>

## 3.2 Manejo del tratamiento anticoagulante en el síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST

### 3.2.1 Pacientes que reciben trombolíticos

La utilización de anticoagulación en el contexto de la terapia de reperfusión con trombolíticos se basa fisiopatológicamente en el beneficio potencial sobre la progresión y disolución del trombo, antes y después de la administración de estos últimos con el objetivo de reducir el riesgo de reoclusión coronaria.

La generación de trombina en la cascada de la coagulación es un paso fundamental en la formación de coágulos de fibrina, junto con la activación plaquetaria. La disponibilidad local de trombina aumenta paradójicamente por la acción de agentes fibrinolíticos, al liberar la trombina activa que está atrapada en la malla de fibrina. Enzimáticamente activa, la trombina juega un papel clave en la reoclusión después de una reperfusión coronaria exitosa, proporcionando la justificación para la terapia anticoagulante como tratamiento adyuvante en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) que hayan recibido fibrinolíticos.

Esta hipótesis ha sido comprobada con trabajos que mostraron reducción de la carga trombotica con la anticoagulación y mayor permeabilidad de la arteria responsable del infarto horas o días después de la terapia fibrinolítica inicial, con una reducción del riesgo de reoclusión del vaso expresado como angina postinfarto o reinfarto. Todo este beneficio debió balancearse frente al aumento del riesgo hemorrágico que ya de por sí, producen los fibrinolíticos.

#### *Heparina no fraccionada (HNF)*

En un estudio piloto publicado por Bleich y colaboradores, 84 pacientes fueron tratados dentro de las 6 horas posteriores al inicio del infarto agudo de miocardio (media de 2,7 horas) con la dosis estándar de 100 mg de rt-PA durante 3 horas. Cuarenta y dos pacientes fueron aleatorizados para recibir anticoagulación con HNF intravenosa (IV) inmediata adicional (5000 U de bolo IV seguido de 1000 U/hora ajustado a un tiempo de coagulación activado (TCA) de 1,5 a 2,0 veces el control) mientras que 42 pacientes recibieron rt-PA solo. La angiografía coronaria realizada el día 3 (48 a 72 horas, media 57) después de la terapia con rt-PA reveló tasas de permeabilidad de la arteria del infarto del 71 y el 43% en pacientes anticoagulados y del grupo control, respectivamente ( $p=0,015$ ). El sangrado leve, moderado y severo ocurrió en el 52, 10 y 2% del grupo anticoagulado, respectivamente y en el 34, 2 y 0% de los pacientes del grupo control, respectivamente ( $p = 0,006$ ), a expensas un aumento del sangrado leve. (173) Estos datos indican que después de la terapia con rt-PA, la administración de HNF se asocia con tasas de permeabilidad coronaria sustancialmente más altas 3 días después de la fibrinólisis, con mayor incidencia de complicaciones hemorrágicas menores, en pacientes con IAMCEST.

El estudio GUSTO 1 incluyó 41021 pacientes que se aleatorizaron a 4 grupos, grupo 1: Estreptoquinasa más HNF en dosis fija de 12500 UI subcutánea (sc) cada 12 h; grupo 2 Estreptoquinasa más HNF IV; grupo 3 Activador tisular del plasminógeno más HNF IV con un KPTT objetivo 1,5 veces el normal; y grupo 4 Activador tisular del plasminógeno más estreptoquinasa y HNF IV. La mortalidad fue del 7,2% para el grupo 1; 7,4% para el grupo 2; 6,3% para el grupo 3; y 7,0% para el grupo 4. (174) La combinación de t-PA y HNF en infusión por al menos 48 hs mostró haber tenido el mejor balance de eficacia y seguridad.

En otros trabajos en los cuales se aleatorizaron pacientes para continuar con HNF o interrumpirla, no se pudo evidenciar beneficios con la prolongación del tratamiento más allá de las 48 hs.

#### *Heparinas de bajo peso molecular (HBPM)*

El estudio ASSENT 3 fue un ensayo clínico aleatorizado y controlado que comparó la eficacia y seguridad de dos regímenes de anticoagulación diferentes en combinación con la terapia trombolítica con tenecteplase (TNK) en pacientes con infarto agudo de miocardio. El estudio se llevó a cabo entre 2000 y 2002 y se incluyó a más de 6000 pacientes de 363 centros de todo el mundo. Los pacientes se dividieron en tres grupos de tratamiento: uno recibió HNF con bolo IV de 60U/kg (máximo 4000 U) seguido de 12 U/kg/h (máximo 1000 U/h) con objetivo de KPTT 50 a 70 seg. y con dosis completa de TNK; otro HNF en dosis bajas (bolo IV de 40 U/kg, máximo 3000 U, seguido de una infusión de 7 U/kg/h (máximo 800 U/h) con un objetivo de KPTT entre 50 a 70 seg.) junto con abciximab y TNK a mitad de dosis; y el otro recibió enoxaparina (bolo de 30mg IV seguido de 1 mg / kg cada 12 h) como anticoagulante en combinación con TNK a dosis plena. El objetivo primario del estudio fue evaluar la mortalidad por todas las causas a los 30 días después del inicio del tratamiento. Los resultados del estudio mostraron una reducción de la tasa de eventos isquémicos en las ramas enoxaparina y abciximab combinado con HNF en dosis bajas frente a HNF en dosis convencional. Entre los pacientes mayores de 75 años, el compuesto de eficacia y seguridad fue peor en el grupo de abciximab en comparación con el grupo de HNF: 36,9% versus 28% ( $p = 0,001$ ), pero no en el grupo de enoxaparina (25,5%). Asimismo, entre los diabéticos, el riesgo del punto final primario compuesto de eficacia y seguridad fue mayor en el grupo de abciximab en relación con el grupo de HNF: 22,3% frente a 16,5%,  $p = 0,0007$ , pero no en el grupo de enoxaparina (13,9%). Las tasas de hemorragia mayor aumentaron en el grupo de abciximab en relación con el grupo de HNF (4,3% frente a 2,2%,  $p = 0,0002$ ), pero no aumentaron significativamente en el grupo de enoxaparina (3,0%,  $p = NS$  frente a heparina). La mortalidad a los 30 días fue más baja en el grupo de enoxaparina (5,4%) (175).

El estudio EXTRACT-TIMI 25 publicado en el año 2006, incluyó 20506 pacientes con IAMCEST o nuevo bloqueo de rama izquierda. Los pacientes recibieron tratamiento de reperusión con trombolíticos asociado a dosis anticoagulante de HNF por 48 hs o enoxaparina con un promedio de uso de 7 días (4,5-7,5 días) o hasta el alta. La hipótesis era que la seguridad de la enoxaparina favorecería su uso prolongado. La utilización de enoxaparina demostró reducción de la mortalidad y del infarto de miocardio en un 17% (9,9% vs 12%;  $p < 0.001$ ), con un aumento del sangrado mayor 2,1% vs 1,4% pero sin aumento significativo del sangrado intracraneal (el tratamiento con enoxaparina tuvo una mediana de duración de 7 días versus 2 días en HNF)(176).

El beneficio de la HBPM sobre la HNF podría explicarse, en parte, por su mayor tasa de inhibición de los factores Xa y IIa que es 4:1 comparado con la HNF que es 1:1. La inhibición de una sola molécula de factor Xa inhibe la producción aguas abajo de muchas moléculas de trombina (por actuar en una etapa más temprana en la cascada de la coagulación). Por otro lado, la mayor estabilidad en cuanto a efecto terapéutico y la menor inhibición sobre las plaquetas parece justificar el menor riesgo hemorrágico y de esta manera obtener beneficio con la prolongación del tratamiento más allá de las primeras 48 hs, hecho que no se ha evidenciado con el uso de HNF.

En el caso de utilizar fibrinolíticos fibrinoespecíficos, el inicio de la anticoagulación impresiona ser beneficiosa cuando se lleva a cabo de manera conjunta. Mientras que en el caso de los no fibrinoespecíficos, la evidencia con la que contamos es menor. La experiencia podría sugerir postergar el inicio de la anticoagulación una vez que mejoren los niveles de fibrinógeno ( $>100$  mg/dl) y/o KPTT.

### **Fondaparinux**

Este pentasacárido es muy específico, solo tiene actividad anti Xa y no posee efectos sobre el factor IIa. El estudio OASIS 6 publicado en el 2006, incluyó 12092 pacientes con IAMCEST o nuevo bloqueo de rama izquierda. Los pacientes recibieron tratamiento de reperusión con trombolíticos y se dividieron en 2 estratos. Estrato 1: los pacientes eran aleatorizados a recibir 2,5 mg/día de fondaparinux por vía sc versus placebo (5658 pacientes). Estrato 2: los pacientes eran aleatorizados a bolo IV de fondaparinux 2,5 mg seguido de 2.5 mg sc/día hasta el día 8 o el alta (lo que ocurra primero) versus HNF por 48 h. Estos estratos se dividían de acuerdo a la consideración del médico tratante sobre la necesidad de HNF. La muerte o el reinfarto a los 30 días se redujo significativamente de 11,2% en el grupo de control a 9,7% en el grupo de fondaparinux (HR 0,86; IC95%: 0,77-0,96,  $p = 0,008$ ), con una reducción significativa de la mortalidad a los 30 días (7,8% vs 8,9%,  $p = 0,03$ ) explicada por la reducción de la muerte cardíaca. Estos beneficios se observaron a los 9 días y al final del estudio. No hubo heterogeneidad de los efectos de fondaparinux en los 2 estratos según el uso de HNF. Sin embargo, se evidenció una interacción significativa, con aparente menor beneficio en aquellos que se sometieron a angioplastia primaria. Desde el punto de vista de la seguridad, se halló una tendencia no significativa a menor sangrado severo en fondaparinux (1% vs 1,3%) con significancia estadística en la tasa de sangrado fatal (177).

### **Bivalirudina**

El estudio HERO-2 aleatorizó 17073 pacientes con IAMCEST a recibir bivalirudina o HNF asociada a estreptoquinasa. Los pacientes recibieron un bolo, seguido de infusión IV de bivalirudina durante 48 horas ( $n = 8516$ ), o HNF ( $n = 8557$ ), junto con una dosis estándar de 1,5 millones de unidades de estreptoquinasa. El punto final primario fue mortalidad a los 30 días. Los puntos finales secundarios incluyeron reinfarto dentro de las 96 horas y sangrado. A los 30 días, la mortalidad fue 10,8% en el grupo de bivalirudina y 10,9% en el grupo HNF ( $p = 0,85$ ). Se halló menos reinfarto dentro de las 96 hs en el grupo de bivalirudina que en el grupo de HNF (0,70 [0,56-0,87];  $p = 0,001$ ). Se produjo hemorragia grave en 58 pacientes (0,7%) del grupo bivalirudina frente a 40 pacientes (0,5%) del grupo HNF ( $p = 0,07$ ), y se produjo hemorragia intracerebral en 47 (0,6%) y 32 (0,4%) pacientes, respectivamente ( $p = 0,09$ ). Las tasas de sangrado moderado y leve fueron significativamente más altas en el grupo bivalirudina comparadas con el grupo de HNF ( $p < 0,0001$ )(178). Es importante recordar que la droga ha demostrado ser fisiopatológicamente segura en pacientes con trombocitopenia inducida por heparina. Esta droga no está disponible en nuestro medio al momento de la publicación de este trabajo. Tabla 15 y 16

## Dosis de anticoagulantes como tratamiento coadyuvante al fibrinolítico

Heparina no fraccionada	Bolo IV de 60 UI/Kg con un máximo de 4000 UI seguido de infusión IV de 12 UI/kg con un máximo de 1000 UI horas durante 48-72 hs. El objetivo es un KPTT entre 50 y 70 segundos. El objetivo de actividad anti Xa se encuentra entre 0,3 y 0,7 UI/ml.
Enoxaparina	Bolo IV de 30 mg, seguido de inyección sc de una dosis de 1 mg/kg cada 12 hs para menores de 75 años y sin bolo con una dosis de 0,75 mg/kg cada 12 hs para mayores de 75 años. Pacientes con ClCr menor a 30 ml/min/1,73m <sup>2</sup> , 1 mg/kg día sc sin bolo y ajuste con niveles de anti Xa. El objetivo de actividad anti Xa se encuentra entre 0,6 y 1,2 UI/ml.
Fondaparinux	Bolo IV de 2,5 mg seguido de 2,5 mg/día por vía sc al día siguiente, por 8 días o hasta el alta hospitalaria. No se recomienda en pacientes con un ClCr menor a 30 ml/min. En caso de utilizar estrategia farmacoinvasiva o angioplastia de rescate se recomienda una dosis adicional de HNF para reducir la trombosis de los catéteres. 0,75 mg/kg bolo IV seguido de infusión de 1,75 mg/kg/h hasta 4 hs posterior a concluido el procedimiento.
Bivalirudina	Un bolo adicional de 0,3 mg/kg puede ser administrado en caso de que luego de 5 minutos del bolo inicial, el TCA sea <225 segundos. Luego de 5 minutos del bolo inicial La infusión se reduce a 1,0 mg/kg/h en pacientes con ClCr <30 ml/min, y a 0,25 mg/kg/h para pacientes en diálisis.

Tabla 15. Anticoagulación en pacientes que reciben Fibrinolíticos

Recomendaciones	Nivel de recomendación	Nivel de evidencia
– Se recomienda utilizar anticoagulación en conjunto con los fibrinolíticos para mejor el resultado en términos de reperfusión.	I	A
– En pacientes que sólo reciben terapia de fibrinolíticos, se recomienda utilizar enoxaparina o fondaparinux durante la hospitalización o hasta 8 días (177)(175,176)	I	A
– En paciente con estrategia farmacoinvasiva dentro de las 3 a 24 hs, se recomienda utilizar enoxaparina o HNF.	I	C
– En paciente con estrategia farmacoinvasiva dentro de las 3 a 24 hs, se puede utilizar fondaparinux, con bolo de HNF durante el procedimiento de ATC. (177)	Ila	B

Tabla 16. Anticoagulación en pacientes que no reciben ninguna forma de terapia de reperfusión

Recomendaciones	Nivel de recomendación	Nivel de evidencia
– En pacientes en quienes no se ha indicado terapia de reperfusión, el fondaparinux o la enoxaparina se recomiendan utilizar hasta la revascularización o mientras dure la internación y no más de 8 días.	I	A

## 3.2.2 Pacientes que reciben angioplastia primaria

La anticoagulación durante la intervención coronaria percutánea (ICP) primaria para el IAMCEST, tradicionalmente ha sido realizada con HNF, en gran parte, debido a la evidencia extrapolada de estudios de angioplastia electiva y de la práctica habitual. La utilización de catéteres aumenta el riesgo de formación de trombos y la anticoagulación es una estrategia que en la práctica demuestra una reducción de los mismos.

### Heparina no fraccionada

No ha habido ningún ensayo controlado con placebo que evalúe la HNF en ICP primaria, pero existe una gran cantidad de experiencia con este agente, la cual valida su utilización.

### Enoxaparina

El estudio ATOLL, publicado en el año 2011, incluyó 910 pacientes con IAMCEST tratados con ICP primaria, aleatorizados a recibir antes de la misma, un bolo IV de enoxaparina 0,5 mg/kg o HNF en infusión IV. El punto final primario fue un compuesto de muerte a los 30 días, complicaciones del infarto, falla del procedimiento o sangrado mayor. Este se produjo en 126 (28%) pacientes después de la anticoagulación con enoxaparina frente a 155 (34%) pacientes tratados con HNF (RR 0,83, IC95% 0,68-1,01,  $p = 0,06$ ). La incidencia de muerte fue del 4% en el grupo enoxaparina vs 6% del grupo HNF ( $p = 0,08$ ). Asimismo, no existieron diferencias en las tasas de complicación de infarto de miocardio (4% vs 6%;  $p = 0,21$ ), y en el sangrado mayor (5% frente a 5%;  $p = 0,79$ ). En el grupo enoxaparina se observó una reducción significativa del punto final secundario principal, compuesto por: muerte, revascularización de urgencia o SCA recurrente a 30 días (7% frente a 11%, RR 0,59; IC95%: 0,38-0,91,  $p = 0,015$ ). Y de la misma manera, la enoxaparina fue superior en la reducción de los puntos finales secundarios combinados de: muerte, síndrome coronario agudo recurrente, fallo del procedimiento o sangrado mayor (7% frente a 11%, RR 0,59; IC95%: 0,38-0,91,  $p = 0,015$ ), así como también del combinado de: muerte, infarto de miocardio recurrente o revascularización urgente (5% frente a 8%;  $p = 0,04$ ). No hubo diferencias en las tasas de sangrado(179).

### Fondaparinux

En el estudio OASIS 6, 1898 pacientes asignados a recibir HNF y 1890 pacientes asignados para recibir fondaparinux se sometieron a ICP primaria. Todos los pacientes en el grupo control recibieron HNF durante el procedimiento (por protocolo) comparado con un 20,8% en el grupo fondaparinux. La tasa de muerte e IAM no difirieron significativamente entre los 2 grupos a los 30 días (93 HNF vs 114 fondaparinux, respectivamente). Las tasas de hemorragias graves también fueron similares (9 vs. 16). Sin embargo, hubo una tasa más alta de trombosis del catéter guía (0 vs 22;  $P = 0,001$ ) y más complicaciones coronarias (oclusión aguda de la arteria coronaria, imagen angiográfica de trombo nuevo, trombo en el catéter, fenómeno de no reflow, disección o perforación; 225 contra 270;  $p = 0,04$ ) en el grupo fondaparinux. Entre los 496 pacientes que recibieron HNF antes de la ICP primaria, estas diferencias no se observaron, porque las tasas de muerte o reinfarcto a los 30 días (9 controles vs 8 fondaparinux), complicaciones coronarias (24 vs 24), trombosis de catéter (0 vs 2), y sangrado severo (1 vs 4) fueron similares. Aunque la experiencia total con uso combinado de HNF y fondaparinux es relativamente modesta en este ensayo, es consistente con datos similares del estudio OASIS-5 y por este motivo se recomienda enfáticamente el uso de HNF con fondaparinux durante la ICP, para reducir el riesgo de trombosis del catéter y complicaciones relacionadas(168). En estos casos, se recomienda la administración de un bolo IV de HNF de 50 U/kg al momento de la CCG. Esta recomendación se basa también, en los hallazgos del estudio FUTURA/OASIS 8 que comparó la utilización de dosis bajas de HNF (50 U/kg) vs. dosis estándar (85 U/kg) en pacientes con síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST (SCASEST), sin observar diferencias en las tasas de sangrado o trombosis del catéter periprocedimiento. (169)

### Bivalirudina

Los ensayos aleatorizados previos con bivalirudina versus HNF en pacientes con IAMCEST sometidos a una ICP primaria han informado resultados contradictorios, probablemente debido al tratamiento con diferentes regímenes farmacológicos.

El estudio HORIZONS AMI se publicó en 2008 y tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de la bivalirudina en comparación con la HNF en pacientes con síndromes coronarios agudos sometidos a ICP primaria. Los puntos finales primarios del estudio incluyeron una combinación de eventos cardiovasculares mayores, como la muerte, el infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o la necesidad de revascularización del vaso tratado, a los 30 días de seguimiento. Los puntos finales secundarios incluyeron la tasa de sangrado mayor a los 30 días, la necesidad de transfusión sanguínea, la duración de la estancia hospitalaria y la incidencia de trombosis del stent. Sobre un total de 3602 pacientes que se presentaron dentro de las 12 horas posteriores al inicio de los síntomas y que se sometieron a una ICP primaria, fueron aleatorizados a recibir HNF más un inhibidor de la glicoproteína IIb/IIIa o a tratamiento con bivalirudina sola. La anticoagulación con bivalirudina sola, en comparación con HNF más inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa, resultó en una disminución de los eventos clínicos adversos netos a los 30 días (9,2% frente a 12,1%; HR 0,76; IC 95%: 0,63-0,92;  $P = 0,005$ ), debido a una menor tasa de hemorragia mayor (4,9% frente a 8,3%; HR 0,60; IC95%: 0,46-0,77;  $P < 0,001$ ). Hubo un mayor riesgo de trombosis aguda del stent dentro de las 24 horas en el grupo de bivalirudina, pero no hubo un aumento significativo a los 30 días. El tratamiento con bivalirudina sola, resultó en tasas significativamente más bajas de

muerte por causas cardíacas (1,8% frente a 2,9%; HR 0,62; IC95%: 0,40 a 0,95; P= 0,03) y muerte por todas las causas (2,1% frente a 3,1%; HR 0,66; IC95%: 0,44 a 1,00; P = 0,047) a 30 días (180).

El estudio HEAT PPCI se llevó a cabo entre 2012 y 2013, y los pacientes con IAMCEST sometidos a ICP primaria fueron aleatorizados a HNF (70 U/kg) o bivalirudina (bolo de 0,75 mg/kg; infusión de 1,75 mg/kg por hora). Los pacientes fueron seguidos durante 28 días. El resultado primario de eficacia fue una combinación de mortalidad por todas las causas, accidente cerebrovascular, reinfarto o revascularización no planificada de la lesión diana. El principal resultado de seguridad fue la incidencia de hemorragia mayor BARC 3-5. El resultado primario de eficacia ocurrió en 8,7% del grupo bivalirudina y 5,7% del grupo de HNF (HR 1,52; IC95%: 1,09-2,13; p= 0,01). El resultado primario de seguridad ocurrió en 3,5% del grupo de bivalirudina y 3,1% del grupo de HNF (p=0,59) (181). En este estudio la tasa de utilización de inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa fue del 14%, significativamente más baja que en HORIZONS. Se detectaron diferencias significativas a favor de HNF en las tasas de reinfarto (2,7% vs 0,9%), y trombosis del stent (3,4% vs 0,9%).

El estudio BRIGHT-4 se publicó a fines de 2022. Fue un ensayo controlado, aleatorizado, abierto, realizado en 87 centros clínicos, en 63 ciudades de China, que incluyó 6016 pacientes y que comparó una infusión durante 2-4 h de bivalirudina a dosis alta vs HNF, luego de ICP primaria por vía radial en pacientes con IAMCEST dentro de las 48 hs posteriores al inicio de los síntomas que no habían recibido tratamiento fibrinolítico previo, anticoagulantes o inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa. El punto final primario fue un combinado de mortalidad por todas las causas o sangrado BARC 3-5 a los 30 días. En comparación con la monoterapia con HNF, la bivalirudina redujo la tasa del punto final primario a 30 días (4,39% en el grupo de HNF frente a 3,06% en el grupo de bivalirudina; (HR 0,69; IC95%: 0,53-0,91, p = 0,007). La mortalidad por todas las causas dentro de los 30 días se produjo en 3,92% de los pacientes asignados a HNF y en 2,96% de los pacientes asignados a bivalirudina (HR 0,75; IC95%: 0,57-0,99; p= 0,042). El sangrado tipo BARC 3-5, ocurrió en 0,80% de los pacientes asignados a HNF y en 0,17% de los pacientes asignados a bivalirudina (HR 0,21; IC95%: 0,08-0,54; p= 0,0014). No hubo diferencias significativas en las tasas de reinfarto, accidente cerebrovascular o revascularización del vaso culpable a los 30 días entre ambos grupos. Dentro de los 30 días, se produjo trombosis del stent en 11 (0,37%) de los pacientes asignados a bivalirudina y en 33 (1,10%) de los pacientes asignados a HNF (p= 0,0015) (182). Tabla 17

#### Dosis de anticoagulantes durante la Angioplastia primaria

Heparina no fraccionada	Bolo de 70-100 UI/kg IV. En caso de prolongación del procedimiento podría ser beneficioso buscar un TCA objetivo de 250-350 seg. Reducir la dosis a 50-70 UI/kg IV cuando se utilizan inhibidores IIb/IIIa con un TCA objetivo de 200-250 seg.
Enoxaparina	Bolo de 0,5 mg/kg IV.
Fondaparinux	Bolo IV de 5 mg. Bolo IV de 2,5 mg en caso de recibir inhibidores GP IIb/IIIa. Utilizar bolo de HNF de 50-85 UI/kg durante el procedimiento para reducir trombosis de catéteres. No se recomienda en pacientes con un CICr menor a 30 ml/min.
Bivalirudina	0,75 mg/kg bolo IV seguido de infusión de 1,75 mg/kg/h hasta 4 hs posteriores luego de concluido el procedimiento. Un bolo adicional de 0,3 mg/kg puede ser administrado en caso de que el TCA sea <225 seg luego de 5 minutos del bolo inicial. La infusión se reduce a 1 mg/kg/h en pacientes con CICr <30 mL/min, y a 0,25 mg/kg/h en pacientes en diálisis.

**Tabla 17.** Anticoagulación en pacientes que reciben angioplastia primaria

Recomendaciones	Nivel de recomendación	Nivel de evidencia
– Se recomienda la administración de anticoagulación con enoxaparina o HNF antes de la realización de la cinecoronariografía.	I	C
– Se recomienda utilizar HNF o enoxaparina durante la ATC primaria. (179)	I	A
– La bivalirudina impresiona ser efectiva y más segura que la HNF cuando se usa con infusión que se mantiene entre 2-4 hs posterior al procedimiento para reducir eventos trombóticos. Podría ser una opción para pacientes con alto riesgo hemorrágico teniendo en cuenta el costo o en aquellos con trombocitopenia inducida por heparina. (180-182)	I	B

### 3.3 Anticoagulantes en situaciones especiales

#### 3.3.1 Enfermedad tromboembólica venosa y síndromes coronarios agudos

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es la tercera afección cardiovascular más común después de la enfermedad coronaria y cerebrovascular, con una incidencia anual de 10-20 casos cada 100.000 habitantes (183). Existe evidencia que sugiere que los pacientes con ETV tienen riesgo más elevado de presentar eventos vasculares arteriales comparados con la población general. Un metaanálisis de 17 estudios observacionales mostró que la incidencia de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular en pacientes con enfermedad tromboembólica es de 0,32% por paciente-año; esta incidencia es mayor en pacientes con ETV sin desencadenantes que en los pacientes con ETV provocada (184). La incidencia de eventos cardiovasculares arteriales en pacientes con ETV fue aproximadamente 1,5 veces más elevada que la población sin ETV. La asociación entre la ETV y la cardiopatía isquémica o el accidente cerebrovascular puede explicarse, en parte, porque comparten factores de riesgo como el tabaquismo, la obesidad, el sedentarismo, la hipertensión o la diabetes, y porque ambas circunstancias se relacionan con estados de hipercoagulabilidad, mayor inflamación, aumento de proteína C reactiva, fibrinógeno y factor VIII, interleucina 1 y niveles reducidos de interleucina 10. Todas estas variables justifican un incremento de eventos arteriales y muerte en estos pacientes con ETV (185).

El tratamiento de la ETV consiste en la anticoagulación para reducir el riesgo de recurrencia de TVP, embolia pulmonar, síndrome posttrombótico y potencialmente de muerte. Podemos definir tres etapas de tratamiento:

**Etapas inicial**, que consiste en los primeros 5 a 7 días de tratamiento. Puede utilizarse HBPM, HNF, fondaparinux, o ACOD (rivaroxabán o apixabán, que no requieren heparinas en la etapa inicial).

**Tratamiento primario o prolongado**, durante 3 a 6 meses. Esta duración es el mínimo recomendado en todos los pacientes con ETV, y puede indicarse HBPM (poco frecuente en ausencia de cáncer), AVK (RIN 2 a 3) o ACOD.

**Etapas extendida** o prevención secundaria, indicado en pacientes con alto riesgo de recurrencia (ETV idiopática, asociada a cáncer, a trombofilias, etc.), luego de los primeros 3 a 6 meses de tratamiento. En esta etapa puede indicarse AVK (RIN 2 a 3), ACOD (rivaroxabán, apixabán, dabigatrán o edoxabán) en dosis habituales o bajas (rivaroxabán o apixabán).

Independientemente del tiempo de tratamiento estipulado, en todo momento se debe evaluar el balance entre el beneficio de la anticoagulación en reducción de riesgo de recurrencias de TVP y TEP y el riesgo de hemorragia.

En comparación con los AVK, los ACOD demostraron ser no inferiores en la prevención de la recurrencia sintomática o fatal, pero con una reducción significativa de las hemorragias mayores (186).

Ante la coexistencia de ambos eventos en un mismo paciente (ETV y SCA) surge la necesidad de administrar tratamiento antiagregante plaquetario y anticoagulante simultáneamente, debido al beneficio en términos de reducción de eventos cardiovasculares arteriales y venosos, respectivamente. En este contexto, considerando el incremento de riesgo hemorrágico con triple esquema antitrombótico (doble terapia antiplaquetaria más anticoagulantes), resulta prioritario definir esquemas que combinen ambos tipos de drogas (antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes) en un balance que proteja a los pacientes de los eventos cardiovasculares arteriales y venosos, con el menor riesgo de sangrado posible. Si bien no existen estudios aleatorizados que evalúen esquemas de tratamiento antitrombótico doble o triple (anticoagulación, aspirina y/o inhibidor P2Y12) en estas circunstancias, existen múltiples estudios en otros contextos clínicos que podrían extrapolarse a este grupo de pacientes.

Con respecto al uso de ACOD en la ETV, en algunos casos (rivaroxabán y apixabán) requieren en la etapa inicial dosis más altas que las que se indican en la fibrilación auricular. No existe evidencia que avale el uso de triple esquema antitrombótico con esas dosis más altas, por lo que su indicación debería evaluarse profundamente en esa etapa del tratamiento.

Resumiremos a continuación la evidencia más importante relacionada con el tratamiento de la ETV, y con el uso de antiagregantes plaquetarios más anticoagulantes luego de una angioplastia coronaria o un SCA en pacientes con fibrilación auricular. Las recomendaciones se basarán en esta evidencia, combinando los tratamientos anticoagulantes aprobados para la ETV con antiplaquetarios para el SCA, en las combinaciones que generen la mejor relación riesgo-beneficio.

En el estudio Woest, en pacientes tratados con warfarina en forma crónica y que requieren tratamiento antiagregante por una intervención coronaria, se comparó el tratamiento con clopidogrel vs. clopidogrel más aspirina. Se incluyeron 573 pacientes, y un 30% tenía otra indicación de ACO diferente a la FA, como una válvula mecánica implantada, aneurisma ventricular o TEP. Los pacientes tratados con AVK y clopidogrel presentaron menos eventos hemorrágicos que el grupo con triple esquema (19,4% vs. 44,4%; HR 0,36; IC 95% 0,26-0,50;  $p < 0,01$ ), sin incremento en los eventos cardiovasculares (187).

El uso de dabigatrán en dosis de 150 mg dos veces por día luego de 5 días de tratamiento parenteral con heparina fue evaluado en los estudios RECOVER y RECOVER II en pacientes con ETV, demostrando ser no inferior al tratamiento con AVK (188,189). En el estudio REDUAL PCI, la misma dosis de dabigatrán asociada a clopidogrel demostró ser más segura e igual de efectiva que el tratamiento antitrombótico triple con AVK, aspirina y clopidogrel en pacientes con angioplastia coronaria por SCA o enfermedad coronaria estable, anticoagulados con FA (87).

Los estudios EINSTEIN DVT y EINSTEIN PE evaluaron la eficacia y seguridad del rivaroxabán 15mg cada 12 h durante 3 semanas seguida de 20 mg por día en pacientes con TVP o TEP, respectivamente, en comparación con AVK, demostrando la no inferioridad del rivaroxabán (190,191). Estas dosis fueron superiores a las utilizadas en el estudio PIONEER, con rivaroxabán 15 mg y un inhibidor P2Y12 (en su mayoría clopidogrel) vs triple esquema con AVK en pacientes con fibrilación auricular sometidos a una angioplastia coronaria, donde el doble esquema con rivaroxabán y un inhibidor P2Y12 fue igual de efectivo y más seguro que el triple esquema con AVK más DAPT (86).

El estudio AMPLIFY demostró que la administración de apixabán 10 mg cada 12hs durante 7 días, seguido de 5 mg cada 12 hs es no inferior y más seguro que la terapia con AVK en ETV (192). En el estudio AUGUSTUS, en pacientes con FA y SCA o angioplastia coronaria, 5 mg cada 12 hs de apixabán más clopidogrel fue más seguro y más efectivo que la combinación de AVK, aspirina y clopidogrel. (88) De igual manera el edoxabán 60 mg, luego de 5 días de HBPM o heparina no fraccionada demostró ser no inferior, y más seguro que la warfarina en ETV. Se utilizaron dosis similares a las del estudio ENTRUST-AF-PCI en pacientes con FA sometidos a una angioplastia y tratados en su mayoría con clopidogrel. (85)

Como concepto general, pacientes que superaron la etapa inicial de tratamiento de la ETV y que pueden recibir dosis habituales de ACOD e intercurrentes con un SCA, podrían continuar con el mismo ACOD, (salvo en los pacientes tratados con rivaroxabán, ya que no fue probada la dosis de 20 mg para ETV en combinación con antiplaquetarios) y sumar la terapia antiagregante con aspirina por el menor tiempo posible (durante la internación por SCA o hasta 1 mes según el balance entre el riesgo isquémico y hemorrágico) y clopidogrel por un año. La aspirina podrá ser reiniciada cuando se suspende el tratamiento anticoagulante.

En los pacientes tratados con AVK, ya sea por accesibilidad o por presencia de válvulas mecánicas, enfermedad mitral reumática y fibrilación auricular o trombofilias, ante un SCA podrán recibir tratamiento antiagregante con el mismo esquema mencionado, minimizando el tiempo de tratamiento con aspirina a un máximo de un mes, como parte de un triple esquema inicial, continuando luego con AVK y clopidogrel hasta cumplir un año, o hasta finalizar el tratamiento anticoagulante para la ETV.

En pacientes bajo DAPT luego de un SCA o angioplastia coronaria que intercurrentes con ETV, debe adicionarse la anticoagulación con AVK precedido de heparina, o preferiblemente ACOD, esquemas y dosis apropiadas para ambas patologías (apixaban 5 mg cada 12 horas, dabigatrán 150 mg cada 12 horas luego de heparina, o edoxabán 60 mg/día luego de heparina). Si ya cumplieron un mes de DAPT luego del SCA, al iniciarse la anticoagulación puede suspenderse la aspirina y continuar con clopidogrel hasta cumplir un año del SCA. Podrá reiniciarse aspirina luego de finalizar el tratamiento anticoagulante. Tabla 18 y 19

**Tabla 18.** Anticoagulación en pacientes que reciben antiplaquetarios y desarrollan una TVP/TEP

Recomendaciones	Nivel de recomendación	Nivel de evidencia
– En pacientes con SCA o angioplastia coronaria reciente (menos de un mes) bajo tratamiento con doble antiagregación que intercurrentes con TVP/TEP, se recomienda iniciar tratamiento anticoagulante con HBPM o HNF un mínimo de 5 días y luego rotar a DOACs (dabigatrán 150 mg cada 12 horas, edoxabán 60 mg/día o apixaban 5mg cada 12hs) o AVK y mantener antiagregación con aspirina (entre 7 y 30 días del SCA) y clopidogrel.	I	C
– En pacientes con doble antiagregación por SCA o angioplastia coronaria con más de un mes de evolución, que intercurrentes con TVP/TEP se recomienda suspender aspirina y continuar con clopidogrel y agregar esquema de anticoagulación similar a la recomendación previa (DOAC salvo rivaroxabán) o AVK por el tiempo de anticoagulación definido para su ETV.	I	C
– En todos los casos de pacientes con antecedente de SCA, se recomienda considerar reiniciar aspirina una vez suspendido el anticoagulante, según el momento en que esto ocurra.	I	A

**Tabla 19.** Manejo de los pacientes anticoagulados por TVP/TEP que presentan un SCA

Recomendaciones	Nivel de recomendación	Nivel de evidencia
– En pacientes con TVP/TEP provocado hace más de 3 meses se recomienda suspender la anticoagulación, e indicar terapia antitrombótica habitual para SCA según recomendaciones	I	A
– En pacientes con TVP/TEP que requieren continuar con anticoagulación oral por ETV e intercurrentes con SCA pueden recibir dosis habituales de DOACs (salvo rivaroxabán) sumado a doble antiagregación con clopidogrel por un año y aspirina por 7 o 30 días.	I	C
– En pacientes anticoagulados por TVP/TEP, que presentan un SCA y no serán sometidos a una ATC de urgencia, ya sea por estrategia conservadora o por retraso en la implementación, se recomienda rotar de DOAC o AVK a anticoagulación con heparina durante la internación o hasta la implementación de la revascularización coronaria	I	C

### 3.3.2 Anticoagulación en pacientes con cáncer.

En las últimas décadas ha surgido información científica muy relevante que confirma la asociación existente entre las enfermedades oncológicas, su tratamiento, y las enfermedades cardiovasculares(193). Los principales mecanismos que intervienen en esta asociación son(194):

- factores de riesgo comunes para el desarrollo de cáncer y enfermedad cardiovascular (tabaquismo, obesidad, sedentarismo, dieta inadecuada).
  - daño cardiovascular por los tratamientos oncológicos (quimioterapia, radioterapia, terapias “target”).
  - efecto protrombótico de la enfermedad oncológica y sus tratamientos.
- Riesgo cardiovascular asociado a procedimientos quirúrgicos e invasivos.

A su vez, el incremento en la sobrevida de pacientes con cáncer debido al desarrollo de tratamientos más efectivos genera una competencia en el mecanismo de muerte, siendo las causas cardiovasculares la principal causa de muerte en pacientes oncológicos, en algunos casos superando al cáncer (195).

En este contexto multifactorial, los pacientes con cáncer tienen un incremento de 2 a 8 veces en el riesgo de desarrollo de enfermedades cardiovasculares, principalmente infarto e insuficiencia cardíaca (196). A su vez, presentan otras particularidades que los exponen a mayor riesgo de complicaciones relacionadas con el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, en particular del SCA (197). El desarrollo frecuente de anemia y plaquetopenia debido a la enfermedad oncológica y a su tratamiento, mayor edad y comorbilidades en pacientes

con cáncer y enfermedad cardiovascular, un elevado riesgo hemorrágico y trombótico multifactorial y la necesidad de procedimientos invasivos y/o quirúrgicos frecuentes son situaciones que potencian el riesgo de complicaciones trombóticas (mayor riesgo basal y potenciado ante la suspensión de tratamientos anticoagulantes y antiplaquetarios) e incrementan el riesgo de complicaciones hemorrágicas (mayor riesgo basal y potenciado ante la prescripción de dichos tratamientos). El equilibrio entre trombosis y hemorragia es más complejo en pacientes con cáncer.

Los pacientes con cáncer activo o antecedente de cáncer representan aproximadamente el 10% de los SCA (198,199). A pesar de su elevada prevalencia, son excluidos habitualmente de los estudios aleatorizados para el manejo de los SCA, limitando la calidad y cantidad de evidencia científica relacionada con este tópico. Sin embargo, estudios observacionales han confirmado que los pacientes con IAM y enfermedad oncológica activa presentan mayor mortalidad hospitalaria y alejada, en particular cuando el diagnóstico de cáncer es reciente, más ACV y más complicaciones hemorrágicas que aquellos con antecedente oncológico o sin cáncer, y menos frecuentemente reciben estrategias diagnósticas invasivas y revascularización (coronariografía, angioplastia coronaria o bypass coronario).<sup>7</sup> La presencia de enfermedad metastásica es uno de los principales indicadores de mal pronóstico hospitalario durante el SCA. Si bien los pacientes con cáncer y SCA reciben menos tratamientos invasivos y presentan mayor mortalidad que aquellos sin cáncer, esta mayor mortalidad ocurre tanto en pacientes tratados médicamente como en aquellos tratados con coronariografía, angioplastia coronaria o bypass coronario.

### Particularidades en el manejo del SCA en pacientes con cáncer

Si bien las conductas terapéuticas (estrategia invasiva o conservadora) y el manejo de los antitrombóticos en el contexto del SCA en pacientes con cáncer activo deben seguir las recomendaciones generales de las guías de práctica clínica, en el paciente individual deben considerarse una serie de variables para optimizar el beneficio del tratamiento y minimizar las complicaciones.

Es complejo realizar recomendaciones generales para todos los pacientes con cáncer, debido a que diferentes tumores y distintos estadios de la enfermedad presentan diferente pronóstico, y un riesgo desigual de trombosis y hemorragia. En base a estos fundamentos, y siempre considerando el pronóstico del paciente y sus preferencias, se sugieren las siguientes medidas:

Mayor riesgo de ETV asociado a cáncer

- Optimizar la profilaxis de ETV en pacientes internados por SCA.

Mayor riesgo de enfermedad coronaria sintomática e IAM en pacientes con cáncer:

- Optimizar las medidas de prevención primaria y secundaria para reducir el riesgo cardiovascular en pacientes con cáncer, incluyendo el uso de antiplaquetarios de acuerdo a las recomendaciones de las guías de práctica clínica específicas y en ausencia de contraindicaciones.

Mayor riesgo de trombosis de stent luego de la angioplastia coronaria:

- Evaluar de manera individualizada y multidisciplinaria (cardiólogos clínicos, intervencionistas y cardióoncológicos) el riesgo/beneficio de la angioplastia con stent en pacientes oncológicos con SCA. En este balance se debe contemplar el riesgo del evento coronario agudo (SCA con o sin elevación ST, marcadores enzimáticos, recurrencia anginosa, etc.), el riesgo de sangrado (sangrado activo o antecedente de sangrado clínicamente relevante, presencia de plaquetopenia o su potencial desarrollo), y la necesidad de procedimientos diagnósticos o terapéuticos para la patología oncológica en el corto o mediano plazo, que requerirán la suspensión de antitrombóticos. En pacientes con una angioplastia coronaria reciente, la suspensión de la DAPT luego de un sangrado o previo a un procedimiento invasivo incrementa el riesgo de trombosis del stent.
- Ajustar la terapia antitrombótica y el tiempo de DAPT al tipo de stent utilizado y al contexto clínico de la angioplastia (programada o en contexto de SCA) de acuerdo a las recomendaciones actuales (ver antiplaquetarios luego de angioplastia programada y en el SCA) Extender la terapia antitrombótica incrementa el riesgo de sangrado, y acortarla excesivamente expone a riesgo de trombosis.

Mayor riesgo de sangrados:

- Si bien no existe un valor de corte absoluto, considerar una plaquetopenia menor a 10.000 plaq/mm<sup>3</sup>, 30.000 plaq/mm<sup>3</sup> y 50.000 plaq/mm<sup>3</sup> como contraindicación para aspirina, clopidogrel y anticoagulantes orales, respectivamente.
- En pacientes que requieren antiagregación plaquetaria, utilizar aspirina en dosis bajas (100 mg).
- En pacientes con SCACEST, indicar angioplastia primaria sobre los fibrinolíticos. Priorizar los stents farmacológicos de nueva generación, con menor riesgo de trombosis, y mayor posibilidad de acortar los tiempos de DAPT, en caso de ser necesario. Ante la imposibilidad de contar con angioplastia primaria, considerar las contraindicaciones habituales para los fibrinolíticos.
- Utilizar preferentemente la vía radial para cateterismo coronario.

- Ante la necesidad de indicar anticoagulación, seleccionar el anticoagulante que presenta menor riesgo de sangrado en el escenario clínico particular de cada paciente, considerando interacciones farmacológicas, función renal, función hepática, tipo de neoplasia, comorbilidades y potencial necesidad de reversión del efecto anticoagulante.
- Luego de un SCA y/o una angioplastia coronaria en pacientes anticoagulados (habitualmente por ETV o FA), seleccionar la combinación entre anticoagulantes y antiplaquetarios con mejor relación riesgo/beneficio. A pesar de la falta de evidencia científica en estos pacientes, la combinación entre un anticoagulante oral (AVK o preferiblemente ACOD, para FA), o HBPM o ACOD para ETV, y un antiplaquetario (clopidogrel), con aspirina durante un mes o sin aspirina, parecen ser las combinaciones más apropiadas.
- Considerar la presencia de metástasis cerebrales antes de indicar estrategias antitrombóticas. Si bien no constituyen una contraindicación, se asocian con mayor riesgo de sangrado en SNC.
- Monitorear estrictamente el recuento plaquetario y función renal y hepática en pacientes con tratamiento oncológico sistémico y tratamiento antitrombótico.

### 3.3.3 Trombo ventricular post IAM

El hallazgo de trombo ventricular izquierdo es factible en diferentes escenarios clínicos, y es causa de mayor morbimortalidad (200,201). Esto es debido principalmente a su asociación con cardiopatía y disfunción ventricular (es infrecuente la presencia de trombos ventriculares en ausencia de cardiopatía estructural), y al elevado riesgo de embolia cerebral y/o sistémica asociado a su presencia(202). La cardiopatía isquémica, aguda o crónica, es la causa subyacente en el 80% de los casos, aproximadamente, y en un tercio de estos es en el contexto del infarto agudo de miocardio (IAM) con elevación ST (IAMCEST)(201). La proporción de infartos que desarrollan trombos ventriculares detectados por ecocardiografía ha disminuido progresivamente en las últimas 4 décadas hasta valores inferiores al 5%, debido a la mejoría en la reperfusión y el tratamiento integral del síndrome coronario agudo (SCA), y a pesar de un incremento de la sensibilidad de los métodos diagnósticos ultrasonográficos(203). El desarrollo de trombo ventricular es más frecuente en el IAMCEST, en particular en el infarto de cara anterior. En un metaanálisis de estudios observacionales, la proporción de trombos ventriculares en el IAMCEST tratado con angioplastia primaria fue del 2,7%, y del 9,1% en el IAMCEST anterior (204). En este subgrupo de pacientes con IAM anterior, la incidencia de trombo ventricular varía en los distintos estudios entre el 5,4% y el 26% de los casos en la era post-reperfusión, superando el 40% en algunos estudios de la era pre-reperfusión (205-208). Entre las variables que pueden justificar esta heterogeneidad en su incidencia, además del uso o no de estrategias de reperfusión y el éxito de las mismas, se encuentran la sensibilidad del método diagnóstico utilizado, el tiempo de evolución del IAM al momento de la evaluación diagnóstica y el número de estudios por imágenes efectuadas. El ecocardiograma transtorácico es el estudio más utilizado para el diagnóstico de trombo ventricular, con una sensibilidad cercana al 35% (205). La sensibilidad puede ser mayor cuando se busca específicamente trombo ventricular.9 El ecocardiograma con contraste duplica la sensibilidad del convencional, y la RMN con realce tardío lo triplica, con valores de sensibilidad entre el 95 y 98%. La especificidad es mayor al 95% con los tres métodos. El ecocardiograma transesofágico no incrementa la sensibilidad respecto al transtorácico (209).

Entre las variables asociadas con mayor riesgo de desarrollo de trombos ventriculares se encuentran la localización anterior del IAM, el deterioro de la fracción de eyección (<50%), mayor elevación de enzimas cardíacas, el desarrollo de insuficiencia cardíaca, la ausencia o falla en la reperfusión y la enfermedad coronaria extensa (206,210,211).

Los mecanismos fisiopatológicos que participan en la formación de un trombo ventricular en el contexto del IAM son una combinación de los componentes de la tríada de Vichow:

- ectasia sanguínea, resultante del trastorno de la motilidad parietal y eventual disfunción ventricular,
- daño endotelial (endocárdico) resultante del proceso inflamatorio relacionado con la necrosis miocárdica, subendocárdica o transmural del infarto,
- protrombosis local y sistémica, asociada al síndrome coronario agudo.

La presencia de trombo ventricular en el IAM se asocia con mayor riesgo embólico. Un metaanálisis del inicio de la era fibrinolítica demostró que la presencia de trombo ventricular quintuplica el riesgo de embolia (de 2% a 11%, riesgo relativo 5,5)(212). En el contexto del IAM anterior, el momento de mayor riesgo de desarrollo de trombo ventricular son los primeros 15 días, en particular entre el día 7 y el 15. Entre el día 15 y 30 disminuye su incidencia, y es aún menor a partir de los 30 días (205,207,213). Es infrecuente la presencia de trombo ventricular en el IAM de otra localización que no sea anterior/apical.

Algunos estudios han evaluado el uso de anticoagulantes en el contexto del IAMCEST como profilaxis para la formación de trombos ventriculares y subsecuentes embolias. Un metaanálisis previo al uso de angioplastia primaria y doble antiagregación plaquetaria (DAPT) mostró que el tratamiento anticoagulante en pacientes con IAM se asoció con una reducción significativa en el desarrollo de trombo ventricular izquierdo, y que la anticoagulación reduce significativamente la posibilidad de embolias en pacientes con trombo ventricular izquierdo establecido(212). Sin embargo, existe controversia acerca del potencial beneficio del uso de anticoagulantes

para la prevención del trombo ventricular y su impacto en las embolias sistémicas y cerebrales en la era de la angioplastia primaria y la DAPT.

### 3.3.4 Anticoagulantes como prevención de trombos ventriculares izquierdos

En el estudio FRAMI, 776 pacientes con IAMCEST anterior (91,5% recibieron estreptoquinasa y 97,6% aspirina) fueron aleatorizados a recibir dalteparine en dosis anticoagulante o placebo con un seguimiento por 9+/-2 días. El tratamiento con dalteparine se asoció con menor formación de trombos ventriculares y mayor sangrado (ocurrieron 11 sangrados mayores en el grupo dalteparine y 1 en el grupo placebo), sin diferencias en la proporción de embolias entre grupos a 11 días del IAM. ( $p = 0,006$ ) (214).

El estudio APPRAISE-2 aleatorizó pacientes con angina inestable o IAM con o sin elevación ST (40% IAMCEST) a recibir apixaban 5 mg cada 12 horas o placebo, con un seguimiento de 8 meses. Al ingreso al estudio, 81% de los pacientes recibían DAPT. El estudio fue interrumpido precozmente por incremento en los sangrados mayores en el grupo apixaban (1,3% vs. 0,5%, HR 2,59; IC 95% 1,5 a 4,46;  $p=0,001$ ). No existieron diferencias significativas entre grupos en el punto final primario combinado (muerte cardiovascular, IAM y ACV isquémico), como tampoco en cada uno de sus componentes(215). Si bien no fue un estudio diseñado para evaluar el efecto del apixaban en el desarrollo de trombo ventricular en el IAM anterior, la adición de un ACOD a una población heterogénea de SCA no redujo los eventos embólicos en SNC.

El estudio ATLAS ACS 2-TIMI 51 aleatorizó 15526 pacientes con un síndrome coronario agudo reciente (50% fueron IAMCEST) a recibir rivaroxabán 2,5 mg/cada 12 h, 5 mg/cada 12hs o placebo. El 98,6% de los pacientes recibían aspirina y 93% una tienopiridina. Rivaroxabán se asoció con una reducción significativa en el punto final primario combinado (mortalidad cardiovascular, IAM o ACV) y un incremento en los sangrados mayores (216). Sin embargo, no fue aprobado por la FDA para esta indicación por seguimiento incompleto y falta de datos de estado vital de pacientes.

Un metaanálisis reunió 4 estudios (dos con diseño observacional retrospectivo, uno observacional prospectivo y uno aleatorizado) que evaluaron la warfarina como prevención de trombo ventricular en 873 pacientes con IAMCEST anterior y disfunción ventricular izquierda, tratados con DAPT. El tratamiento con warfarina no se asoció con menor riesgo de ACV (OR 2,72; IC 95% 0,47-15,88; moderada heterogeneidad) y muerte (OR 1,50; IC 95% 0,29-7,71; alta heterogeneidad). Sí presentó un incremento significativo en el riesgo de sangrado mayor (OR 2,56; IC 95% 1,34-4,89; baja heterogeneidad) (217).

Un estudio aleatorizado reciente evaluó el rivaroxaban (2,5 mg/cada 12 h por 30 días) adicionado a DAPT (clopidogrel o ticagrelor) en comparación a DAPT en 279 pacientes con IAMCEST anterior que recibieron angioplastia primaria. El estudio tuvo un diseño abierto y el punto final primario fue la formación de trombo ventricular a 30 días del IAM, evaluado por ecocardiografía (se utilizó RMN para los casos dudosos en la ultrasonografía). El beneficio clínico neto (muerte, desarrollo de trombo ventricular, embolia sistémica, rehospitalización por eventos cardiovasculares y sangrados) fue evaluado a 30 y 180 días. A 30 días de tratamiento, en el grupo rivaroxaban se diagnosticó trombo ventricular en 1 paciente (0,8%) y en el grupo control en 12 (8,6%), HR 0,08; IC 95% 0,01-0,62;  $p = 0,015$ . Un paciente en el grupo rivaroxaban presentó sangrado mayor y ninguno en el grupo control. A 30 días no hubo diferencias significativas en los puntos finales individuales entre grupos en mortalidad, embolismo sistémico y reinternación por eventos cardiovasculares. A 180 días la proporción de pacientes con trombo ventricular fue de 1,4% en el grupo rivaroxaban y 10% en el grupo control (HR 0,14; IC 95% 0,03-0,60;  $p = 0,008$ ) (218). Existió un beneficio clínico neto a 180 días con rivaroxaban, debido a disminución en el desarrollo de trombo ventricular, sin diferencias en mortalidad, embolismo sistémico y sangrado mayor. Entre las limitaciones del estudio podemos mencionar su diseño abierto, su bajo número de pacientes con escaso poder para evaluar eventos clínicos, y una pérdida de seguimiento elevada.

Podemos concluir que el tratamiento anticoagulante luego de un SCACEST puede reducir el riesgo de desarrollo de trombo ventricular. Sin embargo, en varios estudios se asoció con un incremento del sangrado mayor, sin reducción significativa en las complicaciones embólicas. Son necesarios estudios con mayor número de pacientes y diseño adecuado para definir el potencial beneficio del tratamiento preventivo con ACOD, con menor riesgo de sangrado que los AVK, en pacientes de alto riesgo de desarrollar trombo ventricular como el SCACEST anterior asociado a disfunción sistólica.

Como concepto general, existe una limitación relacionada con el diseño de cualquier estudio aleatorizado para evaluar el efecto de los anticoagulantes en la prevención de trombos ventriculares y embolias. Cuánto más frecuente sea la evaluación ultrasonográfica de estos pacientes, menor será la posibilidad de encontrar un beneficio con el tratamiento anticoagulante preventivo. La necesidad de iniciar un tratamiento anticoagulante en pacientes con trombo ventricular detectado en el grupo control limita el beneficio de la anticoagulación preventiva sobre los eventos clínicos, como el ACV y la embolia sistémica. A mayor frecuencia de evaluación imagenológica para detectar nuevo trombo, menor tiempo de exposición al trombo ventricular sin anticoagulación en el grupo control. En otros términos, la evaluación ultrasonográfica frecuente de pacientes con IAM de alto riesgo de desarrollo de trombo ventricular puede limitar el potencial beneficio del tratamiento anticoagulante preventivo. Tabla 20

**Tabla 20.** Manejo de los pacientes con riesgo de desarrollo de trombo intraventricular

Recomendaciones	Nivel de recomendación	Nivel de evidencia
– En pacientes con IAM anterior y criterios de riesgo para el desarrollo de trombo ventricular como la disfunción miocárdica con akinesia de los segmentos apicales, y bajo riesgo hemorrágico, se podría considerar el tratamiento anticoagulante pleno durante 30-90 días con AVK	<b>IIb</b>	<b>C</b>
– En pacientes con IAM anterior y criterios de riesgo para el desarrollo de trombo ventricular como la disfunción miocárdica con akinesia de los segmentos apicales, y bajo riesgo hemorrágico, se podría considerar el tratamiento anticoagulante con rivaroxabán 2.5mg c/12hs, junto a aspirina y clopidogrel	<b>IIb</b>	<b>C</b>
– En pacientes con IAM anterior y criterios de riesgo para el desarrollo de trombo ventricular como la disfunción miocárdica con akinesia de los segmentos apicales, se recomienda el seguimiento estrecho en búsqueda de trombo ventricular luego del alta, durante el primer mes de IAM	<b>I</b>	<b>C</b>

### Tratamiento del trombo ventricular en el SCA

Un metaanálisis de estudios aleatorizados pequeños anteriores al uso de DAP demostró que la anticoagulación reduce en más del 80% el riesgo de embolias sistémicas y ACV en el contexto de un trombo ventricular asociado a un IAM (212). En un pequeño estudio, la proporción de pacientes que resolvieron el trombo bajo tratamiento con aspirina en altas dosis (600 mg) fue menor que con anticoagulación y mayor que sin anticoagulación y sin aspirina (219). A pesar de no contar con estudios aleatorizados con un diseño apropiado para evaluar la relación riesgo/beneficio de la anticoagulación en pacientes con IAM y trombo ventricular, algunos estudios observacionales mostraron una menor tasa de embolia bajo anticoagulación adecuada, y mejor pronóstico clínico en aquellos que resuelven totalmente el trombo que los que presentan trombo persistente(220,221). La presencia de trombo protruyente (en oposición al trombo laminar) y la presencia de un componente móvil del mismo son características que se asocian con mayor riesgo de embolia (222).

En base a esta información, las guías de práctica clínica (previas a este documento) sugieren la anticoagulación de estos pacientes con una recomendación clase IIa-C (223,224).

### Tipo de anticoagulante

Los AVK son los anticoagulantes con mayor evidencia científica en el tratamiento del trombo ventricular, con un objetivo de RIN de 2 a 3. En los últimos años se han publicado unos pocos estudios aleatorizados y varios observacionales prospectivos y retrospectivos que compararon los ACOD con los AVK en el tratamiento del trombo ventricular, tanto en el contexto del IAM como de otras cardiopatías crónicas. En una revisión reciente se realizó un metaanálisis con los estudios que evaluaron esta comparación (225). Fueron incluidos 21 estudios (solo 3 estudios aleatorizados, pequeños) con un total de 3057 pacientes con trombo ventricular y una mediana de seguimiento de 12 meses. No hubo diferencias significativas entre los DOAC y los AVK en el punto final combinado ACV y embolia sistémica (OR 0,94; IC 95% 0,70-1,25; P=0,65), muerte (OR 0,92; IC 95% 0,64-1,3; P = 0,63), resolución del trombo (OR 1,21; IC 95% 0,89-1,64; P=0,22) y complicaciones hemorrágicas (OR 0,79; IC 95% 0,56-1,1; P = 0,17). El análisis conjunto de los 3 estudios aleatorizados arrojó similares resultados. Estos hallazgos sugieren que los ACOD pueden ser una opción terapéutica en pacientes con trombo ventricular.

### Tiempo de anticoagulación

La resolución completa del trombo ventricular evaluada por ecocardiografía ocurre en el 60% de los casos, aproximadamente. Un estudio observacional (46,5% de los pacientes incluidos fueron IAM) mostró resolución completa del trombo en el 62,3% de los casos con una mediana de tiempo de 103 días (RIC 32 - 392)(201). La resolución completa del trombo se asoció con menor mortalidad y menos sangrado mayor. En otro estudio, la resolución completa del trombo ocurrió en el 59,5% de los pacientes con trombo ventricular luego de un IAM(221). La mediana de tiempo a la resolución fue de 162 días (RIC 100,8 - 273,8). El 8,1% de los pacientes que resolvieron el trombo recurrieron, 85,7% de ellos luego de suspensión del anticoagulante. Estudios con seguimiento del trombo ventricular sistematizado por imágenes mostraron menos tiempo a la resolución (205). No contamos con estudios aleatorizados que hayan evaluado el tiempo ideal de anticoagulación en estos pacientes. Considerando el tiempo necesario para la resolución completa del trombo, otras guías de práctica clínica recomiendan un mínimo de anticoagulación de 3 a 6 meses (223,224). Pasado ese tiempo, si la reevaluación por imágenes muestra

la resolución completa del trombo asociado a mejoría significativa o recuperación total de la función ventricular y de los trastornos segmentarios de la motilidad post-IAM y se decide suspender el tratamiento anticoagulante, es apropiado un seguimiento posterior por imágenes debido a la no despreciable proporción de recurrencias. Este concepto se refuerza por el hecho de que un elevado porcentaje de eventos embólicos en SNC ocurren sin tratamiento anticoagulante, antes del inicio o luego de su finalización (221). Tabla 21

**Tabla 21.** Manejo de los pacientes con trombo intraventricular

Recomendaciones	Nivel de recomendación	Nivel de evidencia
– La terapia anticoagulante con un antagonista de la vitamina K, con un RIN 2-2,5, por al menos 3 a 6 meses, se recomienda para pacientes con un SCA y trombos murales en el VI.	I	C
– La terapia con un anticoagulante oral directo, por al menos 3 a 6 meses, se puede considerar para pacientes con un SCA y trombos murales en el VI.	Ila	C
– En todos los casos que se utilice anticoagulantes, en pacientes con ATC, se recomienda combinar con clopidogrel + aspirina (esta última por una semana a un mes)	I	C
– Luego de 3-6 meses de anticoagulación, reevaluar con el mismo método de imágenes. Si resolvió el trombo completamente, se puede suspender el tratamiento anticoagulante, reevaluar esquema antiagregante plaquetario y reevaluar periódicamente con imágenes.	Ila	C
– En caso de que a los 3-6 meses no se evidencie resolución, se puede continuar con nuevo ciclo de anticoagulación por 3 meses y reevaluar con imágenes.	Ila	C
– Se podría considerar la suspensión luego de los 3 meses de la anticoagulación en pacientes con trombo ventricular persistente sin signos de mayor riesgo de embolia (trombo protruyente o móvil) y con signos de cronicidad (trombo laminar, fibrótico, calcificado)	Ilb	C

En aquellos pacientes que no resuelven completamente el trombo ventricular luego de los primeros 6 meses es más complejo estipular un tiempo de anticoagulación. La continuidad de la anticoagulación en ausencia de complicaciones hemorrágicas es sugerida, con seguimiento periódico de imágenes hasta resolver el trombo o hasta detectar signos de cronicidad (trombo laminar, fibrótico, calcificado, etc.) y ausencia de criterios de riesgo de embolia, como trombo protruyente o móvil. En estos casos de no resolución, no contamos con evidencia acerca del potencial beneficio de rotar el tratamiento anticoagulante, pero puede ser una alternativa. La decisión de suspensión de la anticoagulación siempre debe ser consensuada con el paciente, debido a que el riesgo de embolias posterior a la suspensión puede ser menor, pero no nula. El seguimiento con imágenes luego de la suspensión de la anticoagulación es una estrategia potencialmente útil para detectar los casos de recurrencia.

En conclusión, el desarrollo de trombo ventricular post-IAM se asocia a riesgo embólico sistémico y en SNC. La mayoría de trombos ventriculares asociados al SCA se desarrollan en el contexto de un IAM anterior y en las primeras dos semanas. Una proporción menor lo hacen posteriormente, incluso en la fase de miocardiopatía, alejada del IAM. No contamos con evidencia sólida que indique un beneficio de la anticoagulación sistemática para prevenir el trombo ventricular, incluso en pacientes de mayor riesgo. En pacientes con IAM y trombo ventricular, al igual que en otros escenarios clínicos, la anticoagulación reduce el riesgo de embolias e incrementa el riesgo de sangrados, con beneficio clínico neto. El tiempo de anticoagulación debe ser ajustado a las características y evolución de cada paciente. Luego de 3 a 6 meses de anticoagulación inicial, el mejor escenario para la suspensión de los anticoagulantes es la resolución completa del trombo y la recuperación de los trastornos segmentarios y de la función ventricular. En casos de no resolución del trombo en ese período, se sugiere continuar con anticoagulación, con reevaluación periódica por imágenes. En caso de resolución en esta etapa más alejada o presencia de signos de cronicidad, la suspensión del tratamiento anticoagulante es una opción a considerar, que debe ser consensuada con el paciente, debido al bajo pero no despreciable riesgo de embolias en ausencia de anticoagulación.

Si bien los AVK son el anticoagulante más utilizado, los ACOD pueden ser una opción segura y efectiva.

## 4. SANGRADO EN SÍNDROMES CORONARIOS

El manejo de eventos hemorrágicos en los síndromes coronarios se puede plantear de una forma didáctica como una serie de etapas que incluyen reconocer a la patología, estratificar su riesgo y clasificarlo, prevenir situaciones de mayor riesgo de hemorragias, resolver los episodios agudos de sangrado y finalmente concluir con normas de manejo con la finalidad de que sea un documento útil para la práctica clínica diaria.

### 4.1.1 Prevención

#### Reconocer

El tratamiento antitrombótico en el síndrome coronario reduce los eventos isquémicos locales y a distancia al inhibir la coagulación y la función plaquetaria, pero también tiene como principal complicación la presencia del sangrado. Esta complicación se ha potenciado en los últimos años al aumentar la potencia y la combinación de agentes antitrombóticos que alteran el delicado balance entre la reducción de eventos isquémicos y la presencia del sangrado. El desafío en este contexto es ser eficaces con el tratamiento para controlar la trombosis sin sacrificar seguridad.

El sangrado es la principal causa de una mayor morbilidad y mortalidad asociada al tratamiento anticoagulante, es el principal motivo de consulta a emergencias en pacientes coronarios y la razón más frecuente de abandono de la medicación antitrombótica. Puede incrementar la mortalidad por diferentes mecanismos en el paciente con patología coronaria: a) hipotensión arterial y shock por un sangrado severo, con el consiguiente aumento del riesgo de eventos isquémicos. b) Al cesar y eventualmente revertir el tratamiento antitrombótico en un paciente con riesgo de nuevos episodios coronarios que queda desprotegido y c) por la necesidad de transfusiones de glóbulos rojos que pueden provocar activación de plaquetas más un cuadro trombo-inflamatorio con el consiguiente incremento en el riesgo de un nuevo infarto.

Diferentes ensayos mostraron la relación estrecha entre el sangrado y la mala evolución del cuadro coronario. Los estudios CURE, OASIS y REPLACE fueron los primeros en demostrar el sangrado mayor que impacta en mortalidad e IAM (226,227). La suma de los ensayos ISAR REACT SWEET y SMART 2 muestran que el sangrado mayor triplica el riesgo de muerte(22), mientras que en el ensayo ACUITY el sangrado con requerimiento transfusional es el predictor más importante de mortalidad (228). La asociación entre el número de transfusiones y la presencia de anemia al ingreso con tasa de infartos y mortalidad se ha refrendado en otros trabajos comprobado en una publicación que sumo los datos de 3 ensayos en casi 25 mil pacientes GUSTO II B, PURSUIT, PARAGON (229).

Por otro lado, los estudios que compararon diferentes antiagregantes (clopidogrel versus prasugrel y ticagrelor) introdujeron un nuevo concepto en el paciente coronario(29) (31). No siempre una mayor potencia antitrombótica resulta en un beneficio clínico neto para el paciente.

#### Estratificar

Se han publicado diferentes escalas para estratificar el riesgo de sangrado intrahospitalario en el paciente coronario. Los primeros marcadores de riesgo de sangrado fueron desarrollados en la era donde se utilizaba el acceso femoral para los procedimientos invasivos, siendo posteriormente reemplazado por el más seguro acceso radial. Esto ha generado que muchos de los estratificadores de riesgo que habían demostrado su utilidad clínica como predictores de sangrado quedaran desactualizados como ocurrió con el estudio ACUITY(230) desarrollado por un ensayo de bivalirudina o el score CRUSADE(16) (cohorte independiente de 71277 pacientes validada en 17857 pacientes del mismo registro) donde los pacientes que presentaron bajo puntaje (< 20 puntos) tuvieron tan solo 3% de sangrado, mientras que los que obtuvieron puntaje alto (> 50 puntos) presentaron tasas de sangrado de hasta 20%.

Más recientemente se desarrollaron en un entorno terapéutico más moderno (en el contexto de stents menos trombogénicos y acceso rutinario por arteria radial) dos nuevos scores para predecir el riesgo de sangrado al alta, el DAPT (22) y el score PRECISE (19) que permiten estratificar el riesgo de la duración del esquema dual antiplaquetario.

## Factores de Riesgo para Sangrado

Factores del paciente NO modificables	Factores del paciente potencialmente modificables	Factores extrínsecos o modificables
Edad avanzada (>70 años en ACUITY)	Anticoagulación crónica	Tratamiento anticoagulante nuevo
Sexo femenino	Anemia (Hb < 11gr/dl)	Tratamiento antiagregante nuevo.
Bajo peso (<50 kg)	Plaquetas < 100 mil / mm <sup>3</sup>	Doble antiagregación
Antecedente de sangrado mayor previo	Uso AINEs o corticoides crónicos	Acceso vascular femoral vs radial
Diabetes	Uso AAS previo al evento	Procedimientos invasivos Uso balón de contrapulsación
Enfermedad vascular periférica	Estado inflamatorio Leucocitos > 10.000/mm <sup>3</sup>	Falta de gastroprotección con inhibidores de la bomba de protones
Falla renal severa (<30 CI creatinina) o moderada	Hipertensión arterial	Duración prolongada del tratamiento anti-trombótico
Cirugía mayor o politrauma en último mes	Transfusión de Glóbulos rojos	Dosis no ajustada del tratamiento antitrombótico
Cirrosis con hipertensión portal		Sangrado con inhibidores GPIIb/IIIa > que prasugrel / ticagrelor y > que AAS / clopidogrel
Diátesis hemorrágica		Sangrado HNF > que HBPM y > que fondaparinux
Cáncer activo		Uso de fibrinolíticos IV
ACV isquémico previo		Dosis AAS 300 vs 100 mg/día
Antecedente de HIC		Triple terapia antitrombótica

Otros marcadores de mayor riesgo de sangrado surgen en algunos casos por la necesidad de combinar un tratamiento anticoagulante con agentes antiplaquetarios en pacientes con síndrome coronario que además requieran anticoagulación como en la fibrilación auricular, el tromboembolismo venoso o las prótesis valvulares mecánicas. Aquí el dilema es reducir el tiempo de exposición a la triple terapia antitrombótica. Asumiendo que la terapia anticoagulante es necesaria por un periodo indefinido en la gran mayoría de los casos, la clara intención actual es reducir el tiempo de exposición a 1 u 2 agentes antiplaquetarios el menor tiempo posible.

Una forma de medir el riesgo de sangrado en pacientes crónicamente anticoagulados es la clasificación HAS-BLED(231), que se ha incorporado a la mayoría de las guías de práctica clínica. Fue realizada a través de una cohorte de 3978 sujetos en Europa, con diagnóstico de FA, tomados del EuroHeart Survey, tiene en cuenta la HTA, función renal o hepática anormal, ACV, historia o predisposición de sangrado, razón internacional normatizada (RIN) lábil, edad avanzada (>65 años), ingesta de fármacos y alcohol simultáneamente. Para el tromboembolismo venoso los scores RIETE (232) y ACCP(233) son los más utilizados, aunque no aún han sido validados.

### Clasificar

Es fundamental tener un criterio uniforme sobre la severidad del sangrado para poder definir una conducta acorde. La escala BARC (Bleeding Academic Research Consortium) fue creada para intentar unificar criterios y ordenar los reportes de sangrado de las publicaciones científicas(234). Evalúa diferentes variables y categoriza el sangrado asociado a las intervenciones percutáneas y a la cirugía cardíaca e incluye el tipo de sangrado, necesidad de intervención, descenso de la hemoglobina, requerimiento transfusional y sangrado relacionado con cirugía. Se proponen cinco grupos con diferente severidad y conducta médica en la clasificación BARC:

#### Prevenir (235,236)

Estas son algunas de las medidas que podemos tomar para reducir el riesgo de un evento hemorrágico:

- Respetar las dosis de los agentes antitrombóticos y reducir su tiempo exposición al tiempo estrictamente necesario. SI el riesgo isquémico lo permite indicar clopidogrel en lugar de ticagrelor o prasugrel. Si hay que combinar anticoagulación con antiagregantes tratar de evitar triple esquema antitrombótico. En este caso un anticoagulante (preferentemente uno directo) con un solo antiagregante (doble esquema) debe ser el patrón de tratamiento.

## Clasificación de Sangrados BARC

BARC 1	Sangrado que no motiva la consulta del paciente, ni hospitalización ni estudios. Es riesgoso porque el error más frecuente es que el paciente puede suspender los antitrombóticos por su cuenta.
BARC 2	Cualquier sangrado que no cumpla criterios de tipo 3, 4, o 5, pero con al menos uno de los siguientes: (1) requiere intervención médica no quirúrgica, (2) lleva a la hospitalización o (3) requiere evaluación inmediata.
BARC 3	3a: sangrado con descenso de la hemoglobina de 3 - 5 gr/dL o necesidad de transfusión 3b: sangrado con descenso de la hemoglobina $\geq$ 5 gr/dL, sangrado que requiere compresión, intervención quirúrgica o taponamiento. 3c: sangrado intraocular o intracraneal o en un espacio crítico.
BARC 4	Sangrado asociado con cirugía de puentes coronarios. Sangrado intracraneal perioperatorio dentro de las 48 horas; Nueva cirugía con reapertura esternal; Transfusión $\geq$ 5 UGR dentro de las 48 horas del postoperatorio; Drenaje por los tubos de tórax $\geq$ 2 L dentro de las 24 horas.
BARC 5	Sangrado fatal que puede ser probable (sin confirmación, pero con sospecha clínica) o definitivo (confirmado por autopsia o imagen).

- Preferir acceso radial en los procedimientos de hemodinamia y en el caso de acceso femoral que sea guiado por imágenes.
- Elegir la correcta plataforma de stent para cada paciente a fin de minimizar el riesgo del tratamiento antiplaquetario. En pacientes anticoagulados o con alto riesgo de sangrado preferir dispositivos que no requieran antiplaquetarios potentes o combinados.
- Evitar el uso de antiinflamatorios no esteroideos y de aspirina. Los pacientes con síndrome coronario estable más allá del año y que requieran anticoagulación por otra patología no deben recibir aspirina u otros antiagregantes.
- Uso concomitante siempre de inhibidores bomba protones.
- Control óptimo de la tensión arterial.
- Evitar el consumo excesivo alcohol.
- Corrección de la anemia para reducir el impacto del sangrado y si es posible detectar y resolver la patología responsable del sangrado (*Helicobacter pilory*, angiodisplasia intestinal, adenoma de próstata, patología hemorroidal, etc.).
- Un control clínico y de laboratorio frecuente con el profesional a cargo es fundamental.

#### 4.1.2 Manejo

Ante cualquier episodio de sangrado se debe evaluar el contexto clínico en el que se produce, las consecuencias hemodinámicas del paciente y que tratamiento antitrombótico está recibiendo al momento del sangrado. Utilizando la escala BARC la mayoría de los sangrados tipo 1 y 2 se pueden manejar sin suspender la terapia antitrombótica en los pacientes que tienen alto riesgo de isquemia. En aquellos con menor riesgo trombotico, se puede suspender por un período corto de tiempo la medicación, tratando de reiniciarlos tan pronto sea posible. Los sangrados tipo 3 y 4 requieren suspensión de los antitrombóticos y en la mayoría de los casos reversión de los mismos.

Una vez estratificado el riesgo se imponen medidas globales para el manejo de un sangrado mayor. Para revisar los sangrados sitio específicos ver la guía SAC 2018 (237).

Es importante revisar de manera breve la estrategia de transfusión en el paciente coronario. Hasta un 10% de los pacientes cursando un SCA reciben transfusión de glóbulos rojos durante la internación y esto eleva 3 a 4 veces el riesgo de muerte y reinfarto (238,239). Si bien este aumento de los eventos adversos es multifactorial, en parte se atribuye a un aumento de la reactividad plaquetaria post-transfusión(240). Existe controversia sobre el umbral de hemoglobina por debajo del cual se justifica la transfusión de sangre. Se han evaluado dos estrategias, la liberal que transfunde con valores de hemoglobina  $<9$  g/dL y la restrictiva que requiere una hemoglobina  $<7$  g/dL. En un meta-análisis sobre estas dos estrategias la transfusión liberal se asoció a un aumento de la mortalidad comparado con la estrategia restrictiva o los pacientes no transfundidos (18.2% vs 10.2%; RR 2.9, IC 95%: 2.46-3.44,  $p < 0.001$ ) (241). Este perjuicio parecería centrarse en los pacientes con hematocrito  $>25\%$  y hb  $> 7$  g/dL. En la

iniciativa CRUSADE en pacientes con SCA sin elevación del ST los pacientes con hematocrito <24% que recibieron transfusión de glóbulos rojos tuvieron mejor sobrevida que aquellos no transfundidos (240,242).

En pacientes con plaquetopenia severa se recomienda mantener un antiagregante en el caso de un síndrome coronario agudo, con y sin stent, con valores de plaquetas por encima de 30.000/mm<sup>3</sup>. No se recomienda doble antiagregación con plaquetas < 100.000/mm<sup>3</sup>

Estas son las recomendaciones para manejo del paciente con sangrado y patología coronaria.

Evaluar el estado hemodinámico (presión arterial, frecuencia cardíaca, ritmo diurético, estado de conciencia, isquemia miocárdica secundaria, etc.).

Solicitar análisis de laboratorio que incluya hemograma completo con recuento de plaquetas, test de función renal, niveles de anticoagulación y grupo sanguíneo.

Revisar el horario de la última toma de los antitrombóticos.

Revisar la presencia de interacciones farmacológicas con drogas que puedan potenciar el efecto anticoagulante.

Valorar si el sitio de sangrado es compresible y si puede ser abordado quirúrgicamente.

Suspender la anticoagulación y la terapia antiplaquetaria en sangrado BARC tipo 3 y 4.

Si existen signos de hipoperfusión, aportar coloides, el plasma fresco congelado (PFC) no debe utilizarse como expansor de volumen.

Evaluar la necesidad de transfusión de glóbulos rojos con criterio restrictivo. Tratar de mantener un valor de hemoglobina de al menos 7 g/dL.

Revertir la acción de los fármacos antiplaquetarios/antitrombóticos según su mecanismo de acción.

Si el sangrado es significativo y en presencia de inestabilidad persistente, se debe valorar una intervención quirúrgica/endovascular para detener el sangrado.

## Concluir

A modo de conclusión de manera gráfica exponemos en una serie de tablas según el nivel de evidencia el manejo del sangrado en el paciente coronario.

Manejo de los pacientes anticoagulados por TVP/TEP que presentan un SCA

Recomendaciones	Nivel de recomendación	Nivel de evidencia
– Se recomienda evaluar en todos los pacientes el riesgo isquémico y hemorrágico antes de recibir tratamiento antitrombótico.	I	A
– La estrategia restrictiva (hemoglobina <7 g/dL) para la transfusión de glóbulos rojos en contexto de síndromes isquémicos agudos, podría ser preferible sobre la estrategia liberal.	IIb	B
– El sulfato de protamina es el antagonista natural para la reversión del efecto de la HNF.	I	B
– Los concentrados de complejos protrombínico (CCP) en adición a vitamina K endovenosa son de elección sobre el PFC para la reversión del efecto de los AVK en sangrados mayores, por presentar menor riesgo de sobrecarga de volumen.	I	C
– Cuando esté disponible, se recomienda el uso de idarucizumab para el tratamiento de sangrados severos con riesgo vital en pacientes que se encuentren recibiendo dabigatran.	I	C
– En ausencia de sangrado, se recomienda la administración rutinaria de vitamina K para la reversión del efecto de AVK cuando el valor de RIN es mayor a 10.	IIa	C
– Los crioprecipitados en dosis de 1 unidad/10 kg de peso o concentrados de fibrinógeno pueden usarse para el tratamiento del sangrado por trombolíticos.	IIa	C
– Los CCP pueden estar indicados para el tratamiento del sangrado con riesgo de vida por inhibidores del factor Xa.	IIa	C
– Ante la ausencia de idarucizumab y en presencia de sangrados con riesgo vital por dabigatrán y/o asociado a sobredosis, se podría considerar la hemodiálisis.	IIb	C
– Si bien el sulfato de protamina solo revierte el 20 a 50% del efecto de las HBPM, se podría administrar en casos de sangrado que amenaza la vida antes de las 8 horas de la última administración.	IIb	C
– En pacientes con coronariopatía y sangrado mayor, no se recomienda la transfusión rutinaria de plaquetas para la reversión del efecto antiplaquetario.	III	C

		Riesgo isquémico	Riesgo hemorrágico
INGRESO	Scores	Grace > 140	Crusade > 40
	Clinica	Alteraciones isquémicas en ECG persistentes Angina refractaria Insuficiencia cardíaca Arritmia ventricular	Edad > 75 años Insuficiencia renal Hepatopatía Anemia Plaquetopenia ACV Diátesis hemorrágica Sangrado previo
	Ecocardiograma	Extensión de nuevos trastornos de motilidad	
	Biomarcadores	Troponina > 1000 ng/ml NT-proBNP > 1170 ng/L	
HEMODINAMIA	Coronariografía	Carga trombótica Localización de las lesiones  Stent longitud > 30 mm Diámetro < 3 mm Bifurcación con 2 stents Tronco de CI o puente venoso Trombosis del stent	Coronariografía Hematoma punción Complicación vascular
	Tratamiento		
ALTA	Clinica	Eventos recurrentes Cáncer activo Trombofilia	Scores Precise DAPT > 25 Paris Score
	Score	DAPT	Clinica Edad > 75 años. Insuficiencia renal/ Hepatopatía. Cáncer activo Anemia/Plaquetopenia ACV Diátesis hemorrágica, Anticoagulación

Fig. 1

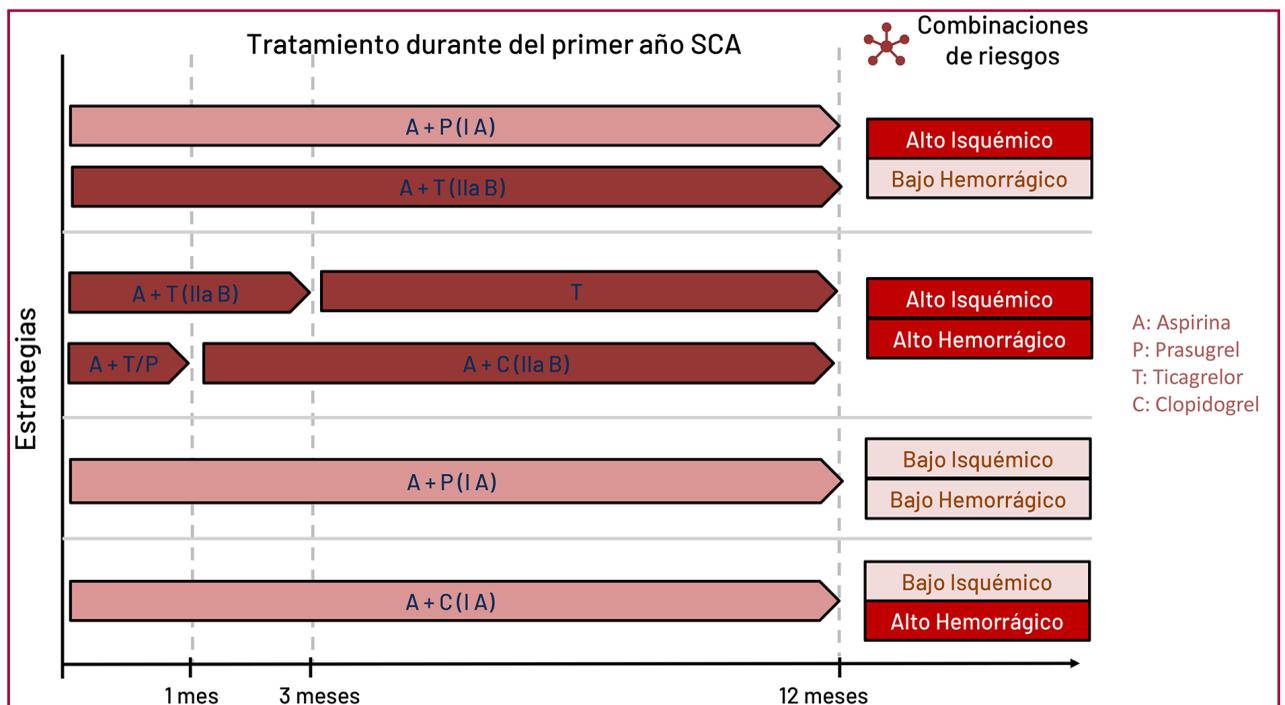


Fig. 2



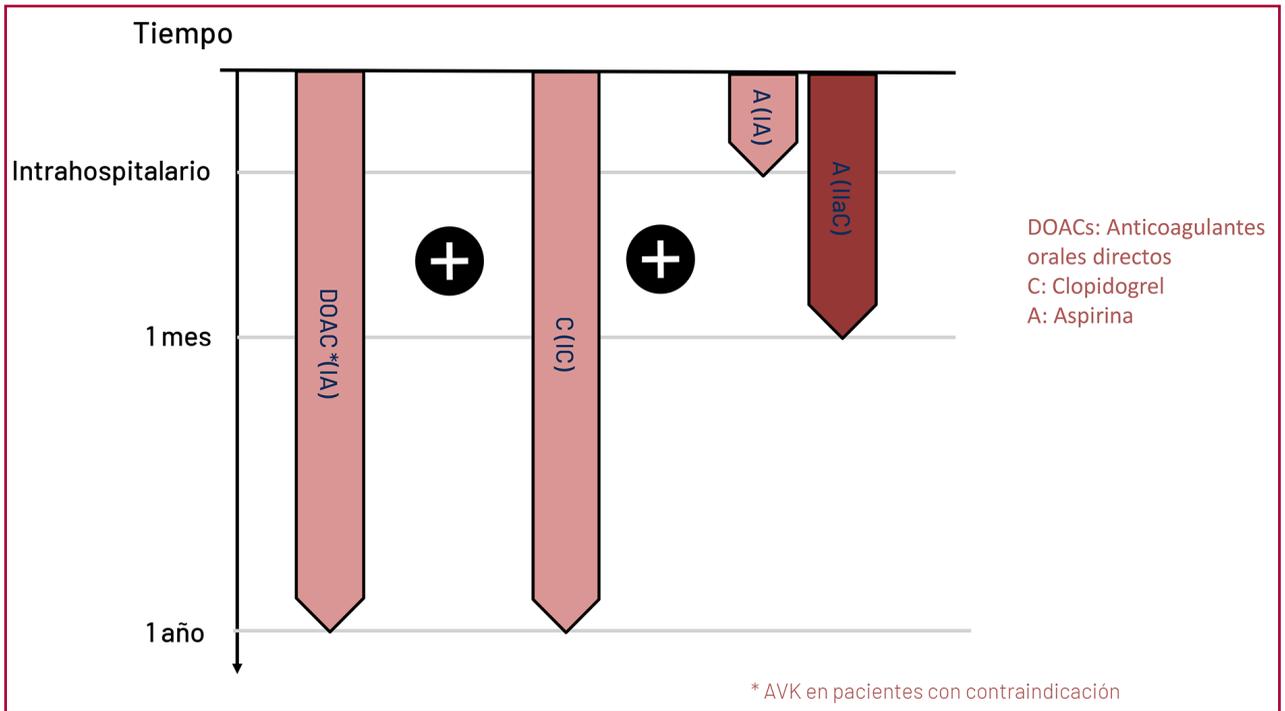


Fig. 5

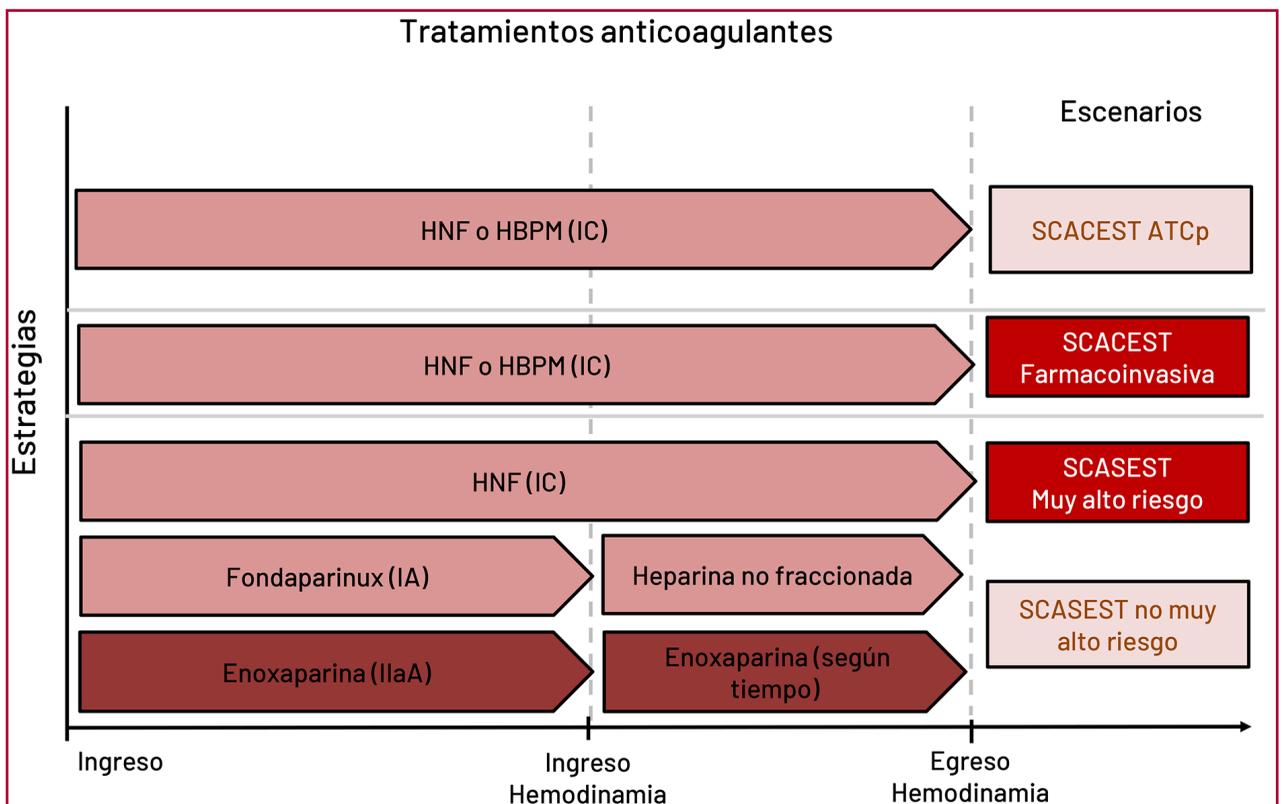


Fig. 6

## REFERENCIAS

1. Backus BE, Six AJ, Kelder JC, Bosschaert MAR, Mast EG, Mosterd A, et al. A prospective validation of the HEART score for chest pain patients at the emergency department. *Int. J. Cardiol.* 2013;168:2153–58. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.01.255>
2. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthelémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur. Heart J.* 2021;42:1289–67. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>
3. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey Jr DE, Ganiats TG, Holmes DR, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;130: e344–e426. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000134>
4. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch. Intern. Med.* 2003;163:2345–53. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.19.2345>
5. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous O, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de Werf F, et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: Estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA* 2004;291:2727–33. <https://doi.org/10.1001/jama.291.22.2727>
6. Fox KAA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: Prospective multinational observational study (GRACE). *Br. Med. J.* 2006;333:1091–4. <https://doi.org/10.1136/bmj.38985.646481.55>
7. D'ascenzo F, Biondi-Zoccai G, Moretti C, Bolatti M, Omede P, Sciuto F, et al. TIMI, GRACE and alternative risk scores in Acute Coronary Syndromes: A meta-analysis of 40 derivation studies on 216,552 patients and of 42 validation studies on 31,625 patients. *Contemp. Clin. Trials* 2012;33:507–14. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2012.01.001>
8. Fox KAA, Fitzgerald G, Puymirat E, Huang W, Carruthers K, Tabassome S, et al. Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk? Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score. *BMJ Open* 2014;4:e004425. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-004425>
9. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, Steg PG, Bassand JP, Faxon DP, et al. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2009;360:2165–75. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0807986>
10. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, Cairns R, Murphy SA, de Lemos JA, et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: An intravenous nPA for treatment of infarctin. 2000;102:2031–7. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.102.17.2031>
11. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *J. Am. Med. Assoc.* 2000;284:835–42. <https://doi.org/10.1001/jama.284.7.835>
12. Mendez-Eirin E, Flores-Rios X, Garcia-Lopez F, Pérez Perez AJ, Estevez-Loureiro R, Piñon-Esteban P, et al. Comparison of the prognostic predictive value of the TIMI, PAMI, CADILLAC, and GRACE risk scores in STEACS undergoing primary or rescue PCI. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012;65:227–33. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2011.10.019>
13. Oduncu V, Erkol A, Turan B, Akgun T, Karabay CY, Tanboga IH, et al. Predictors and long-term prognostic significance of angiographically visible distal embolization during primary percutaneous coronary intervention. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2013;41:486–94. <https://doi.org/10.5543/tkda.2013.48265>
14. Zimarino M, Angiolillo D, Dangas G, Capodanno D, Barbato E, Hahn YG, et al. Antithrombotic therapy after percutaneous coronary intervention of bifurcation lesions. *EuroIntervention* 2021;17:59–66. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-20-00885>
15. Valgimigli M, Costa F, Likhnygina Y, Clare RM, Wallentin L, Moliterno DJ, et al. Trade-off of myocardial infarction vs. bleeding types on mortality after acute coronary syndrome: Lessons from the Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome (TRACER) randomized trial. *Eur Heart J.* 2017;38:804–10. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw525>
16. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction the CRUSADE (can rapid risk stratification of unstable angina patients suppress ADverse outcomes with early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation.* 2009;119:1873–82. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.828541>
17. Abu-Assi E, Gracia-Acuña JM, Ferreira-Gonzalez I, Peña-Gil C, Gayoso-Diz P, Gonzalez-Juanatey JR. Evaluating the Performance of the Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes With Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines (CRUSADE) bleeding score in a contemporary Spanish cohort of patients with non-ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Circulation.* 2010;121:2419–26. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.925594>
18. Incremental Value of the CRUSADE, ACUTY, and HAS-BLED Risk Scores for the Prediction of Hemorrhagic Events After Coronary Stent Implantation in Patients Undergoing Long or Short Duration of Dual Antiplatelet Therapy. *J Am Heart Assoc.* 2015;4:e002524. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002524>
19. Costa F, van Klaveren D, James S, Heg D, Raber L, Feres F, et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: A pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet.* 2017;389:1025–34. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30397-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30397-5)
20. Urban P, Mehran R, Collieran R, Angiolillo DJ, Byrne RA, Capodanno D, et al. Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a consensus document from the Academic Research Consortium for High Bleeding Risk. *Eur Heart J.* 2019;40:2632–53. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz372>
21. Chew D, Bhatt DL. Predicting Risk in ACS Taking the Long-Term View. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:1858–60. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.08.035>
22. Yeh RW, Secemsky RA, Kereiakes DJ, Normand ST, Gershlick AH, Cohen DJ, et al. Development and validation of a prediction rule for benefit and harm of Dual antiplatelet therapy beyond 1 year after percutaneous coronary intervention. *JAMA.* 2016;315:1735–49. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.3775>
23. Witberg G, Zusman O, Yahav D, Perl L, Vankin-Assa H, Kornowski R. Meta-Analysis of Studies Examining the External Validity of the DAPT Score. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Pharmacother.* 2019;6:285–91. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvz075>
24. Montalescot G, van't Hog AW, Lapostolle F, Silvain J, Lassen JF, Bolognese L, et al. Prehospital Ticagrelor in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2014;371:1016–27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1407024>

25. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, Goldstein P, Hamm C, Tanguay JF, et al. Pretreatment with Prasugrel in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2013;369:999-1010. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1308075>
26. Schupke S, Neumann FJ, Menichelli M, Mayer K, Bernlochner I, Wöhrle J, et al. Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2019; 381:1524-34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908973>
27. Tarantini G, Mojoli M, Varbella F, Caporale R, Rigattieri S, Ando G, et al. Timing of Oral P2Y12 Inhibitor Administration in Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:2450-9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.053>
28. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T et al; Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373:1849-60. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60503-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60503-1)
29. 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0706482>
30. Roe MT, Armstrong PW, Fox KAA, White HD, Prabhakaran D, Goodman SG, et al. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med*. 2012;367:1297-309. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1205512>
31. 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0904327>
32. Choi SY, Kim PMH, Cho YR, Park JS, Lee KM, Park TH, et al. Performance of PRECISE-DAPT score for predicting bleeding complication during dual antiplatelet therapy. *Circ Cardiovasc Interv*. 2018;11:e006837. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.006837>
33. Valgimigli M, Frigoli G, Heg D, Tijssen J, Juni P, Vranckx P, et al. Dual Antiplatelet Therapy after PCI in Patients at High Bleeding Risk. *N Engl J Med* 2021;385:1643-55. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2108749>
34. Serebruany VL, Tanguay JF, Gurvich ML, Marciniak TA, Atar D. Time Course of Death After Acute Coronary Syndrome Treated With Dual Antiplatelet Therapy for 1 Year. *AM J Med* 2023;136:484-8. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2023.01.029>
35. Kaul S, Shah PK, Diamond G. Timing of Benefit with Prasugrel in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: Reanalysis of TRITON-TIMI 38 Results. *Circ* 2008;118:S 818-S 819.
36. Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C, Gross L, Trenk D, Geisler T, et al. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet*. 2017;390:1747-57. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32155-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32155-4)
37. Cuisset T, Deharo P, Quilici J, Johnson TW, Deffarges S, Bassez C, et al. benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC (timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome) randomized study. *Eur Heart J*. 2017;38:3070-8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx175>
38. Kim CJ, Park MW, Kim MC, Choo EH, Hwang BH, Lee KY, et al. Unguided de-escalation from ticagrelor to clopidogrel in stabilised patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention (TALOS-AMI): an investigator-initiated, open-label, multicentre, non-inferiority, randomised trial. *Lancet*. 2021;398:1305-16. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01445-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01445-8)
39. Watanabe H, Morimoto T, Natsuaki M, Yamamoto K, Obayashi Y, Ogita M, et al. Comparison of Clopidogrel Monotherapy After 1 to 2 Months of Dual Antiplatelet Therapy With 12 Months of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Acute Coronary Syndrome The STOP-DAPT-2 ACS Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2022;7:407-17. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.5244>
40. Hahn JY, Song Y Bin, Oh JH, Chun WJ, Park YH, Jang WJ, et al. Effect of P2Y12 Inhibitor Monotherapy vs Dual Antiplatelet Therapy on Cardiovascular Events in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA*. 2019;321:2428. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.8146>
41. Mehran R, Baber U, Sharma SK, Cohen DJ, Angiolillo DJ, Briguori C, et al. Ticagrelor with or without Aspirin in High-Risk Patients after PCI. *N Engl J Med* 2019;381:2032-42. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908419>
42. Baber U, Dangas G, Angiolillo DJ, Cohen DJ, Sharma SK, Nicolas J, et al. Ticagrelor alone vs. ticagrelor plus aspirin following percutaneous coronary intervention in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: TWILIGHT-ACS. *Eur Heart J*. 2020;41:3533-45. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa670>
43. Angiolillo DJ, Baber U, Mehran R. Ticagrelor monotherapy in patients with diabetes mellitus undergoing percutaneous coronary interventions: insights from the TWILIGHT trial. *Cardiovasc Res* [Internet]. 2020;116:e70-2. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa120>
44. Fei Y, Lam CK, Cheung BMY. Efficacy and safety of newer P2Y12 inhibitors for acute coronary syndrome: a network meta-analysis. *Sci Rep* [Internet]. 2020;10(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-73871-x>
45. Raco DL. In ACS with planned invasive evaluation, prasugrel vs ticagrelor reduced a composite of death, MI, or stroke at 1 y. *Ann Intern Med*. 2020;172:JC5. <https://doi.org/10.7326/ACPJ202001210-005>
46. Schäfer A, Nitschmann S. Prasugrel or ticagrelor in patients with acute coronary syndrome: Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment 5 (ISAR-REACT 5). *Internist*. 2020;61:223-5. <https://doi.org/10.1007/s00108-020-00752-w>
47. Carbonell-Prat B, Flores-Umanzor E, Brugaletta S. Ticagrelor or Prasugrel in Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2020;382:486-7. <https://doi.org/10.1056/NEJM1915621>
48. Aytekin A, Ndrepepa G, Neumann FJ, Menichelli M, Mayer K, Wöhrle J, et al. Ticagrelor or Prasugrel in Patients with ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation*. 2020;142:2329-37. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050244>
49. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1607-21. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67660-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67660-X)
50. The CURE 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa010746>
51. Keller TT, Squizzato A, Middeldorp S. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst* 2007;CD005158 Rev. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005158.pub2>
52. James SK, Roe MT, Cannon CP, Cornel JH, Horrow J, Husted S, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: Substudy from prospective randomised PLATElet inhibition and patient Outcomes. (PLATO) trial. *BMJ*. 2011;342:d3527. <https://doi.org/10.1136/bmj.d3527>
53. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, et al. Twelve or 30 Months of Dual Antiplatelet Therapy after Drug-Eluting Stents. *N Engl J Med* 2014;371:2155-66. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409312>

54. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, et al. Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2015;372:1791-800. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500857>
55. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017;377:1319-30. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709118>
56. Kaplovitch E, Eikelboom JW, Dyal L, Abovans V, Abola MT, Verhamme P, et al. Rivaroxaban and Aspirin in Patients With Symptomatic Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Subanalysis of the COMPASS Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* . 2021;6. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.4390>
57. Vranckx P, Valgimigli M, Juni P, Hamm C, Steg PG, Heg D, et al. Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial. *Lancet*. 2018;392:940-9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31858-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31858-0)
58. Tomaniak M, Chichareon P, Onuma Y, Deliargyris DN, Takahashi K, Kogame N, et al. Benefit and Risks of Aspirin in Addition to Ticagrelor in Acute Coronary Syndromes A Post Hoc Analysis of the Randomized GLOBAL LEADERS Trial. *AMA Cardiol*. 2019;4:1092-11. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.3355>
59. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-39. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)09457-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)09457-3)
60. Kang J, Park KW, Lee H, Hwang D, Yang HM, Rha SW, et al. Aspirin Versus Clopidogrel for Long-Term Maintenance Monotherapy After Percutaneous Coronary Intervention: The HOST-EXAM Extended Study. *Circulation*. 2023;147:108-17. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062770>
61. Steinhubl SR, Berger PB, Mann III T, Fry ETA, DeLago A, Wilmer C, et al. Early and Sustained Dual Oral Antiplatelet Therapy Following Percutaneous Coronary Intervention A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002;288:2411-420. <https://doi.org/10.1001/jama.288.19.2411>
62. Steg PG, Bhatt DL, Simon T, Fox K, Mehta SR, Harrington RA, et al. Ticagrelor in Patients with Stable Coronary Disease and Diabetes. *N Engl J Med* 2019;381:1309-20. <https://doi.org/10.1001/jama.288.19.2411>
63. Di Sciascio G, Patti G, pasceri V, et al. Effectiveness of in-laboratory high-dose clopidogrel loading versus routine pre-load in patients undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-5 PRELOAD (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:550-7. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.01.067>
64. Widimsky P, Motovska Z, Simek S, et al. Clopidogrel pre-treatment in stable angina: for all patients >6 h before elective coronary angiography or only for angiographically selected patients a few minutes before PCI? A randomized multicentre trial PRAGUE-8. *Eur Heart J*. 2008;29:1495-503. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn169>
65. Steinhubl SR, Berger PB, Brennan DM, Topol EJ. Optimal Timing for the Initiation of Pre-Treatment With 300 mg Clopidogrel Before Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:939-43. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.10.047>
66. Gwon HC, Hahn JY, Park KW, Song YB, Chae IH, Lim DS, et al. Six-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: the Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study. *Circulation*. 2012;125:505-13. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.059022>
67. Costa F, Vranckx P, Leonardi S, Moscarella E, Ando G, Calabro P, et al. Impact of clinical presentation on ischaemic and bleeding outcomes in patients receiving 6- or 24-month duration of dual-antiplatelet therapy after stent implantation: a pre-specified analysis from the PRODIGY (Prolonging Dual-Antiplatelet Treatment After Grading Stent-Induced Intimal Hyperplasia) trial. *Eur Heart J*. 2015;36:1242-51. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv038>
68. Colombo A, Chieffo A, Frasher A, Garbo R, Masotti-Centol M, Salvatella N, et al. Second-generation drug-eluting stent implantation followed by 6- versus 12-month dual antiplatelet therapy: the SECURITY randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;64. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.09.008>
69. Gilard M, Barragan P, Noryani AA, Noor HA, Majwal T, Hovasse T, et al. 6- versus 24-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents in patients nonresistant to aspirin: the randomized, multicenter ITALIC trial. *J Am Coll Cardiol* . 2015;65:777-86. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.11.008>
70. Schulz-Schupke S, Byrne RA, Ten Berg JM, Neumann FJ, Han Y, Adriaenssens T, et al. ISAR-SAFE: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 6 vs. 12 months of clopidogrel therapy after drug-eluting stenting. *Eur Heart J* 2015;36:1252-63. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu523>
71. Feres F, Costa RA, Abizaid A, Leon MB, Marin-Neto JA, Botelho RV, et al. Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: the OPTIMIZE randomized trial. *JAMA* 2013;310:2510-22. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.282183>
72. Kim BK, Hong MK, Shin DH, Nam CM, Kim JS, Ko YG, et al. A new strategy for discontinuation of dual antiplatelet therapy: the RESET Trial (REal Safety and Efficacy of 3-month dual antiplatelet Therapy following Endeavor zotarolimus-eluting stent implantation). *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1340-8. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.06.043>
73. Palmerini T, Benedetto U, Bacchi-Reggiani L, Della Riva D, Biondi-Zoccai G, Feres F, et al. Mortality in patients treated with extended duration dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a pairwise and Bayesian network meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2015;385:2371-82. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60263-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60263-X)
74. Collet JP, Silvain J, Barthelemy O, Range G, Cayla G, Van Belle E, et al. Dual-antiplatelet treatment beyond 1 year after drug-eluting stent implantation (ARCTIC-Interruption): a randomised trial. *Lancet* 2014;384:1577-85. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60612-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60612-7)
75. Lee CW, Ahn JM, Park DW, Kang SJ, Lee SW, Kim YH, et al. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a randomized, controlled trial. *Circulation* 2014;129:304-12. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003303>
76. Watanabe H, Domei T, Morimoto T. Effect of 1-Month Dual Antiplatelet Therapy Followed by Clopidogrel vs 12-Month Dual Antiplatelet Therapy on Cardiovascular and Bleeding Events in Patients Receiving PCI The STOPDAPT-2 Randomized Clinical Trial *JAMA*. 2019;321:2414-27. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.8145>
77. Rozemeijer R, Voskuil M, Greving JP, Bots ML, Doevendans PA, Stella PR. Short versus long duration of dual antiplatelet therapy following drug-eluting stents: a meta-analysis of randomised trials. *Neth Heart J* 2018;26:242-51. <https://doi.org/10.1007/s12471-018-1104-6>
78. Dulli DA, Stanko H, Levine RL. Atrial fibrillation is associated with severe acute ischemic stroke. *Neuroepidemiology*. 2003;22:118-23. <https://doi.org/10.1159/000068743>
79. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22:983-8. <https://doi.org/10.1161/01.STR.22.8.983>

80. Johnson SG, Witt DM, Eddy TR, Delate T, et al. Warfarin and antiplatelet combination use among commercially insured patients enrolled in an anticoagulation management service. *Chest*. 2007;131:1500–7. <https://doi.org/10.1378/chest.06-2374>
81. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367:1903–12. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68845-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68845-4)
82. Depta JP, Cannon CP, Fonarow GC, Zhao X, Peacock WF, Bhatt DL; Get With The Guidelines Steering Committee and Investigators. Patient characteristics associated with the choice of triple antithrombotic therapy in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2009;104:1171–8. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.06.027>
83. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KK, et al., Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. *N Engl J Med*. 1998;339:1665–71. <https://doi.org/10.1056/NEJM199812033392303>
84. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364:806–17. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1007432>
85. Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, Tijssen J, Lewalter T, Gargiulo G, et al. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet*. 2019;394:1335–43. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31872-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31872-0)
86. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016;375:2423–34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611594>
87. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2017;377:1513–24. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708454>
88. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R, et al. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2019;380:1509–24. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817083>
89. Lopes RD, Hong H, Harskamp RE, Bhatt DL, Mehran R, Cannon CP, et al. Optimal antithrombotic regimens for patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: an updated network meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2020;5:582–9. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.6175>
90. Matsumura-Nakano Y, Shizuta S, Komasa A, Morimoto T, Masuda H, Shiomi H, et al. Open-label randomized trial comparing oral anticoagulation with and without single antiplatelet therapy in patients with atrial fibrillation and stable coronary artery disease beyond 1 year after coronary Stent Implantation. *Circulation*. 2019;139:604–16. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036768>
91. Yasuda S, Kaikita K, Akao M, Ako J, Matoba T, Nakamura M, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2019;381:1103–13. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1904143>
92. Smilowitz NR, Lorin J, Berger JS. Risks of noncardiac surgery early after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J*. 2019;217:64–71. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2019.07.010>
93. Berger PB, Kleiman NS, Pencina MJ, Hsieh WH, Steinhubl SR, Jeremias A, et al. EVENT Investigators. Frequency of major noncardiac surgery and subsequent adverse events in the year after drug-eluting stent placement results from the EVENT (Evaluation of Drug-Eluting Stents and Ischemic Events) Registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3:920–7. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2010.03.021>
94. Cruden NL, Harding SA, Flapan AD, Graham C, Wild SH, Slack R, et al; Scottish Coronary Revascularisation Register Steering Committee. Previous coronary stent implantation and cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery. *Circ Cardiovasc Interv*. 2010;3:236–42. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.109.934703>
95. Hawn MT, Graham LA, Richman JS, Itani KM, Henderson WG, Maddox TM, et al. Risk of major adverse cardiac events following noncardiac surgery in patients with coronary stents *JAMA* 2013;310:1462–72. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.278787>
96. Hollis RH, Graham LA, Richman JS, Deierhoi RJ, Hawn MT. Adverse cardiac events in patients with coronary stents undergoing noncardiac surgery: a systematic review. *Am J Surg*. 2012;204:494–501. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2012.04.008>
97. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *J Am Med Assoc*. 2005;293:2126–30. <https://doi.org/10.1001/jama.293.17.2126>
98. Egholm G, Kristensen SD, Thim T, Olesen KK, Madsen M, Jensen SE, et al. Risk associated with surgery within 12 months after coronary drug-eluting stent implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2622–32. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.09.967>
99. Holcomb CN, Graham LA, Richman JS, Rhyne RR, Itani KM, Maddox TM. The incremental risk of noncardiac surgery on adverse cardiac events following coronary stenting. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2730–9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.09.072>
100. Armstrong EJ, Graham LA, Waldo SW, Valle JA, Maddox TM, Hawn MT. Incomplete Revascularization Is Associated With an Increased Risk for Major Adverse Cardiovascular Events Among Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.11.001>
101. Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, Hall TS, Abdelhamid M, Barbato E, et al. ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur Heart J*. 2022;43:3826–392. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac270>
102. Consenso Argentino de evaluación de riesgo cardiovascular en cirugía no cardíaca. *Rev Argent Cardiol* 2016;84:166–83. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v84.i2.8044>
103. Kristensen SD, Knuuti J. New ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. *Eur Heart J*. 2014;35:2344–5. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu285>
104. Norderud K, Egholm G, Thim T, Olesen KKW, Madsen M, Jensen LO, Bøtker HE, Kristensen SD, Maeng M. Validation of the European Society of Cardiology and European Society of Anaesthesiology non-cardiac surgery risk score in patients treated with coronary drug-eluting stent implantation. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2019;5:22–7. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcy032>
105. Graham MM, Sessler DI, Parlow JL, Biccard BM, Guyatt G, Leslie K, et al. Aspirin in patients with previous percutaneous coronary intervention undergoing noncardiac surgery. *Ann Intern Med* 2018;168:237–44. <https://doi.org/10.7326/M17-2341>
106. Mantz J, Samama CM, Tubach F, Devereaux PJ, Collet JP, Albaladejo P, et al; Stratagem Study Group. Impact of preoperative maintenance or interruption of aspirin on thrombotic and bleeding events after elective non-cardiac surgery: the multicentre, randomized, blinded, placebo-controlled, STRATAGEM trial. *Br J Anaesth*. 2011;107:899–910. <https://doi.org/10.1093/bja/aer274>
107. Oscarsson A, Gupta A, Fredrikson M, et al. To continue or discontinue aspirin in the perioperative period: a randomized, controlled clinical trial. *Br J Anaesth*. 2010;104:305–12. <https://doi.org/10.1093/bja/aeq003>

108. Gulpinar K, Ozdemir S, Ozis E, Sahli Z, Demirtas S, Korkmaz A. A preliminary study: aspirin discontinuation before elective operations; when is the optimal timing? *J Korean Surg Soc.* 2013;85:185-90. <https://doi.org/10.4174/jkss.2013.85.4.185>
109. Devereaux PJ, Mrkobrada M, Sessler DI, Leslie K, Alonso-Coello P, Kurz A, et al; POISE-2 Investigators. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med.* 2014;370:1494-503. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1401105>
110. Ernst A, Eberhardt R, Wahidi M, Becker HD, Herth FJ. Effect of routine clopidogrel use on bleeding complications after transbronchial biopsy in humans. *Chest.* 2006;129:734-7. <https://doi.org/10.1378/chest.129.3.734>
111. Childers CP, Maggard-Gibbons M, Ulloa JG, MacQueen IT, Miake-Lye IM, Shanman R, et al. Perioperative management of antiplatelet therapy in patients undergoing non-cardiac surgery following coronary stent placement: a systematic review. *Syst Rev.* 2018;7:4. <https://doi.org/10.1186/s13643-017-0635-z>
112. Maloney CT, Morton JR, Olmstead EM, Birkmeyer JD, O'Connor GT; Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Effect of preoperative aspirin use on mortality in coronary artery bypass grafting patients. *Ann Thorac Surg.* 2000;70:1986-90. [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(00\)02133-0](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(00)02133-0)
113. Ma X, Ma C, Yun Y, Zhang Q, Zheng X. Safety and efficacy outcomes of preoperative aspirin in patients undergoing coronary artery bypass grafting: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2014;19:97-113. <https://doi.org/10.1177/1074248413509026>
114. Chen L, Bracey AW, Radovancevic R, et al. Clopidogrel and bleeding in patients undergoing elective coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;128:425-31. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2004.02.019>
115. Hongo RH, Ley J, Dick SE, Yee RR. The effect of clopidogrel in combination with aspirin when given before coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:231-7. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)01954-X](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)01954-X)
116. Purkayastha S, Athanasiou T, Malinowski V, Tekkis P, Foale R, Casula R, et al. Does clopidogrel affect outcome after coronary artery bypass grafting? A meta-analysis. *Heart.* 2006;92:531-2. <https://doi.org/10.1136/hrt.2004.058396>
117. Fox KA, Mehta SR, Peters R, Zhao F, Lakkis N, Gersh BJ, et al; Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events Trial. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation.* 2004;110:1202-8. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000140675.85342.1B>
118. Mehta RH, Roe MT, Mulgund J, Ohman EM, Cannon CP, Gibler WB, et al. Acute clopidogrel use and outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:281-6. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.04.029>
119. Held C, Asenblad N, Bassand JP, Becker RC, Cannon CP, Claeys MJ, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:672-84. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.10.029>
120. Cao C, Indraratna P, Ang SC, Manganas C, Park J, Bannon PG, et al. Should clopidogrel be discontinued before coronary artery bypass grafting for patients with acute coronary syndrome? A systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148:3092-8. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.04.054>
121. Trivi M, Costabel JP, Spennatto M, Duronto E, Caccavo A, Mauro V, et al. Consenso Síndrome Coronario Agudos sin Elevación del Segmento ST-2020. Sociedad Argentina de Cardiología. *Rev Argent Cardiol* 2020;88:1-61. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v88.i4.18501>
122. Capodanno D, Musumeci G, Lettieri C, Limbruno U, Senni M, Guagliumi G, et al. Impact of bridging with perioperative low-molecular-weight heparin on cardiac and bleeding outcomes of stented patients undergoing non-cardiac surgery. *Thromb Haemost.* 2015;114:423-31. <https://doi.org/10.1160/TH14-12-1057>
123. Tanaka A, Ishii H, Tatami Y, Shibata Y, Osugi N, Ota T, et al. Unfractionated heparin during the interruption of antiplatelet therapy for non-cardiac surgery after drug-eluting stent implantation. *Intern Med.* 2016;55:333-7. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.55.5495>
124. Angiolillo DJ, Firstenberg MS, Price MJ, Tummala PE, Hutyra M, Welsby IJ, et al. Bridging antiplatelet therapy with cangrelor in patients undergoing cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2012;307:265-74. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.2002>
125. Firstenberg MS, Dyke CM, Angiolillo DJ, Ramaiahm C, Price M, Brtko M, et al. Safety and efficacy of cangrelor, an intravenous, short-acting platelet inhibitor in patients requiring coronary artery bypass surgery. *Heart Surg Forum.* 2013;16:E60-E69. <https://doi.org/10.1532/HSF98.20121103>
126. Rossini R, Tarantini G, Musumeci G, Masiero G, Barbato E, Calabrò P, et al. A multidisciplinary approach on the perioperative antithrombotic management of patients with coronary stents undergoing surgery: surgery after stenting 2. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018;11:417-34. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2017.10.051>
127. Jarra JJ, Mando F, Ordóñez S, Etchepare A, Baeck I, Trivi M, y cols. Uso de Tirofiban como puente a cirugía cardíaca en pacientes bajotratamiento con inhibidores P2y12. *Rev Fed Arg Cardiol.* 2018;47:135-9.
128. Bizarri F, Scolletta S, Tucci E, Lucidi M, Davoli G, Toscano T, et al. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;122:1181-5. <https://doi.org/10.1067/mtc.2001.117838>
129. Roth GJ, Stanford N, Majerus PW. Acetylation of prostaglandin synthase by aspirin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1975;72:3073-6. <https://doi.org/10.1073/pnas.72.8.3073>
130. Roth GJ, Majerus PW. The mechanism of the effect of aspirin on human platelets. I. Acetylation of a particulate fraction protein. *J Clin Invest.* 1975;56:624-32. <https://doi.org/10.1172/JCI108132>
131. Harder S, Klinkhardt U, Alvarez JM. Avoidance of bleeding during surgery in patients receiving anticoagulant and/or antiplatelet therapy: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43:963-81. <https://doi.org/10.2165/00003088-200443140-00002>
132. Dobesh PP. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel, a thienopyridine P2Y12 inhibitor. *Pharmacotherapy.* 2009;29:1089-102. <https://doi.org/10.1592/phco.29.9.1089>
133. Teng R. Ticagrelor: pharmacokinetic, pharmacodynamic and pharmacogenetic profile: an update. *Clin Pharmacokinet.* 2015;54:1125-38. <https://doi.org/10.1007/s40262-015-0290-2>
134. von Beckerath N, Taubert D, Pogatsa-Murray G, Schömig E, Kastrati A, Schömig A. Absorption, metabolization, and antiplatelet effects of 300-, 600-, and 900-mg loading doses of clopidogrel: results of the ISAR-CHOICE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect) Trial. *Circulation.* 2005;112:2946-50. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.559088>
135. Quinn MJ, Fitzgerald DJ. Ticlopidine and clopidogrel. *Circulation.* 1999;100:1667-72. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.100.15.1667>

136. Gagliardi J CG, Llois S, Ferroni F, Meretta A, Ahuad Guerrero A. Consenso de Síndromes Coronarios Crónicos. Resumen de las Recomendaciones. *Rev Argent Cardiol* 2020;88:1-74.
137. Tajer C CA, Castillo Costa Y, Allín J, Antonietti L, Berrocal D. Consenso de síndrome coronario agudo con elevación ST. Actualización focalizada. 2019. Sociedad Argentina de Cardiología. *Rev Argent Cardiol* 2020;88:1-18.
138. Marenzi G, Cosentino N, Cardinale D. Ischaemic and bleeding risk in cancer patients undergoing PCI: Another brick in the wall. *Eur Heart J*. 2021;42:1035–7. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1109>
139. de Boer RA, Meijers WC, van der Meer P, van Veldhuisen DJ. Cancer and heart disease: Associations and relations. *Eur. J. Heart Fail*. 2019;21:1515–25. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1539>
140. Falanga A, Marchetti M, Vignoli A. Coagulation and cancer: Biological and clinical aspects. *J. Thromb. Haemost.* 2013;11:223–33. <https://doi.org/10.1111/jth.12075>
141. Guo W, Fan X, Lewis BR, Johnson MP, Rihal CS, Lerman A, et al. Cancer Patients Have a Higher Risk of Thrombotic and Ischemic Events After Percutaneous Coronary Intervention. *JACC. Cardiovasc. Interv.* 2021;14:1094–105. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2021.03.049>
142. Kwok CS, Wong CW, Kontopantelis E, Barac A, Brown SA, Velagapudi P, et al. Percutaneous coronary intervention in patients with cancer and readmissions within 90 days for acute myocardial infarction and bleeding in the USA. *Eur. Heart J*. 2021; 42:1019–103. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1032>
143. Tsigkas G, Vakka A, Apostolos A, Bousoula E, Vythoulkas-Biotis N, Koufou EE, et al. Dual Antiplatelet Therapy and Cancer; Balancing between Ischemic and Bleeding Risk: A Narrative Review. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 2023;10:135. <https://doi.org/10.3390/jcdd10040135>
144. Banasiak W, Zymlinski R, Undas A. Optimal management of cancer patients with acute coronary syndrome. *Polish Arch. Intern. Med.* 2018;128: 244–53. <https://doi.org/10.20452/pamw.4254>
145. Iliescu CA, Cilingiroglu M, Giza DE, Rosales O, Lebeau J, Guerrero-Mantilla I, et al. “Bringing on the light” in a complex clinical scenario: Optical coherence tomography-guided discontinuation of antiplatelet therapy in cancer patients with coronary arte disease (PROTECT-OCT registry). *Am Heart J*. 2017;194:83-91. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2017.08.015>
146. Tsigkas G, Apostolos A, Trigka A, Chlorogiannis D, Katsanos, K Toutouzas K, et al. Very Short Versus Longer Dual Antiplatelet Treatment After Coronary Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am. J. Cardiovasc. Drugs* 2022;23:35–46. <https://doi.org/10.1007/s40256-022-00559-0>
147. Apostolos A, Trigka A, Chlorogiannis D, Vasilagkos G, Chamakioti M, Spyropoulou P, et al. Thirty-days versus standard duration of dual antiplatelet treatment after percutaneous coronary interventions: A systematic review and meta-analysis. *Eur. Heart J*. 2022;43:ehac544.2717. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac544.2717>
148. Lucà F, Parrini I, Abrignani, MG, Rao CM, Piccioni L, Di Fusco SA, et al. Management of Acute Coronary Syndrome in Cancer Patients: It’s High Time We Dealt with It. *J. Clin. Med.* 2022;11:1792. <https://doi.org/10.3390/jcm11071792>
149. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022;43:4229-361. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>
150. Rollini F, Franchi F, Angiolillo DJ. Switching P2Y12-receptor inhibitors in patients with coronary artery disease. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13:11–27. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.113>
151. Franchi F, Angiolillo DJ. Novel antiplatelet agents in acute coronary syndrome. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12:30–47. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2014.156>
152. Angiolillo DJ, Rollini F, Storey RF, Bhatt DL, James S, Schneider DJ, et al. International Expert Consensus on Switching Platelet P2Y12 Receptor–Inhibiting Therapies. *Circulation*. 2017;136:1955-75. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031164>
153. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2018;39:213–54. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx419>
154. Alexopoulos D, Xanthopoulou I, Devereux S, Sitafidis G, Kanakakis I, Hamilos M, et al. In-hospital switching of oral P2Y12 inhibitor treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: prevalence, predictors and short-term outcome. *Am Heart J*. 2014;167:68-76.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2013.10.010>
155. Clemmensen P, Grieco N, Ince H, Danchin N, Goedicke J, Ramos Y, et al. MULTInational non-interventional study of patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with Primary Angioplasty and Concomitant use of upstream antiplatelet therapy with prasugrel or clopidogrel--the European MULTIPRAC Registry. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2015;4:220-9. <https://doi.org/10.1177/2048872614547449>
156. Bagai A, Peterson ED, Honeycutt E, Effron MB, Cohen DJ, Goodman SG, et al. In-hospital switching between adenosine diphosphate receptor inhibitors in patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention: Insights into contemporary practice from the TRANSLATE-ACS study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2015;4:499-508. <https://doi.org/10.1177/2048872614564082>
157. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Antonino MJ, Wei C, Teng R, et al. Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and effect of switching therapies: the RESPOND study. *Circulation*. 2010;121:1188–99. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.919456>
158. Angiolillo DJ, Saucedo JF, Deraad R, Frelinger AL, Gurbel PA, Costigan TM, et al. Increased platelet inhibition after switching from maintenance clopidogrel to prasugrel in patients with acute coronary syndromes: results of the SWAP (SWitching Anti Platelet) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1017-23. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.02.072>
159. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, Weitz JI, Ginsberg JS, Yusuf S. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet*. 2000;355:1936-42. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02324-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02324-2)
160. Thérooux P, Ouimet H, McCans J, et al. Aspirin, heparin or both to treat unstable angina. *N Engl J Med* 1988;319:1105–11. <https://doi.org/10.1056/NEJM198810273191701>
161. Oler A, Whooley MA, Oler J, Grady D. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina: A meta-analysis. *JAMA*. 1996;276:811–5. <https://doi.org/10.1001/jama.1996.03540100055028>
162. Antman EM. TIMI 11B. Enoxaparin versus unfractionated heparin for unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction: a double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter trial. Rationale, study design, and methods. *Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 11B Trial Investigators*. *Am Heart J*. 1998;135:S353-60. [https://doi.org/10.1016/S0002-8703\(98\)70265-0](https://doi.org/10.1016/S0002-8703(98)70265-0)
163. Cohen M, Blaber R, Demers C, Gurfinkel EP, Langer A, Fromell G, et al. The Essence Trial: Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin

- parin in Unstable Angina and Non-Q-Wave MI: A Double-Blind, Randomized, Parallel-Group, Multicenter Study Comparing Enoxaparin and Intravenous Unfractionated Heparin: Methods and Design. *J Thromb Thrombolysis*. 1997;4:271-4. <https://doi.org/10.1023/A:1008803203290>
164. Silvain J, Beygui F, Barthélémy O, Pollack C Jr, Cohen M, Zeymer U. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;344:e553. <https://doi.org/10.1136/bmj.e553>
165. Murphy SA, Gibson CM, Morrow DA, Van de Werf F, Menown IB, Goodman S, et al. Efficacy and safety of the low-molecular weight heparin enoxaparin compared with unfractionated heparin across the acute coronary syndrome spectrum: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2007;28:2077-86. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm224>
166. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, Cohen M, Grines CL, Goodman 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. <https://doi.org/10.1001/jama.292.1.45>
167. 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. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000158485.70761.67>
168. Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators; Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006;354:1464-76. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa055443>
169. Steg PG, Mehta S, Jolly S, Xavier D, Rupprecht HJ, Lopez-Sendon JL, et al. Fondaparinux with Unfractionated heparin during Revascularization in Acute coronary syndromes (FUTURA/OASIS 8): a randomized trial of intravenous unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention in patient with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes initially treated with fondaparinux. *Am Heart J*. 2010;160:1029-34. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2010.07.037>
170. Szummer K, Oldgren J, Lindhagen L, Carrero JJ, Evans M, Spaak J, et al. Association between the use of fondaparinux vs low-molecular-weight heparin and clinical outcomes in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA* 2015;313:707-16. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.517>
171. Lincoff AM, Kleiman NS, Kereiakes DJ, Feit F, Bittl JA, Jackman JD, et al. REPLACE-2 Investigators. Long-term efficacy of bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade vs heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary revascularization: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA*. 2004;292:696-703. <https://doi.org/10.1001/jama.292.6.696>
172. Kumar D, Dangas G, Mehran R, Kirtane A, Bertrand M, Ebrahimi R, et al. Comparison of Bivalirudin versus Bivalirudin plus glycoprotein IIb/IIIa inhibitor versus heparin plus glycoprotein IIb/IIIa inhibitor in patients with acute coronary syndromes having percutaneous intervention for narrowed saphenous vein aorto-coronary grafts (the ACUITY trial investigators). *Am J Cardiol*. 2010;106:941-5. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.06.003>
173. Bleich SD, Nichols TC, Schumacher RR, Cooke DH, Tate DA, Teichman SL, et al. Effect of heparin on coronary arterial patency after thrombolysis with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1990;66:1412±17. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(90\)90525-6](https://doi.org/10.1016/0002-9149(90)90525-6)
174. GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1993;329:673-82. <https://doi.org/10.1056/NEJM199309023291001>
175. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet*. 2001;358:605-13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)05775-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)05775-0)
176. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, Jiang F, White HD, Fox KA, Sharma D, Chew P, Braunwald E; ExTRACT-TIMI 25 Investigators. Enoxaparin versus unfractionated heparin as antithrombin therapy in patients receiving fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. Design and rationale for the ExTRACT-TIMI 25. *Am Heart J*. 2005;149:217-26. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.08.038>
177. van Rees Vellinga TE, Peters RJ, Yusuf S, Afzal R, Chrolavicius S, O'Donnell M, et al. Efficacy and safety of fondaparinux in patients with ST-segment elevation myocardial infarction across the age spectrum. Results from the Organization for the of Strategies for Ischemic Syndromes 6 (OASIS-6) trial. *Am Heart J*. 2010;160:1049-55. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2010.08.038>
178. White H; Hirulog and Early Reperfusion or Occlusion (HERO)-2 Trial Investigators. Thrombin-specific anticoagulation with bivalirudin versus heparin in patients receiving fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: the HERO-2 randomised trial. *Lancet*. 2001;358:1855-63. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06887-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06887-8)
179. Montalescot G, Zeymer U, Silvain J, Boulanger B, Cohen M, Goldstein P, et al; ATOLL Investigators. 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60876-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60876-3)
180. Shah A, Feldman DN. Outcome of the HORIZONS-AMI trial: bivalirudin enhances long-term survival in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing angioplasty. *Vasc Health Risk Manag*. 2012;8:115-23. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S23491>
181. Khanna V, Shahzad A, Thayalasamy K, Kemp I, Mars C, Cooper R, et al. Comparison of the antiplatelet and antithrombotic effects of bivalirudin versus unfractionated heparin: A platelet substudy of the HEAT PPCI trial. *Thromb Res*. 2018;172:36-43. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.09.062>
182. Li Y, Liang Z, Qin L, Wang M, Wang X, Zhang H, et al. Bivalirudin plus a high-dose infusion versus heparin monotherapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: a randomised trial. *Lancet*. 2022;400:1847-57. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01999-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01999-7)
183. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, et al; VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost*. 2007;98:756-64. <https://doi.org/10.1160/TH07-03-0212>
184. Becattini C, Vedovati MC, Agno W, Dentali F, Agnelli G. Incidence of arterial cardiovascular events after venous thromboembolism: a systematic review and a meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2010;8:891-7. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.03777.x>
185. Gregson J, Kaptoge S, Bolton T, Pennells L, Willeit P, Burgess S, et al. Cardiovascular risk factors associated with venous thromboembolism. *JAMA Cardiol* 2019;4:163-73. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.4537>
186. Van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Büller HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood*. 2014;124:1968-75. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-04-571232>

187. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP; WOEST study investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2013;381:1107-15. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62177-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62177-1)
188. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014;129:764-72. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004450>
189. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361:2342-52. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0906598>
190. Buller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366:1287-97. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113572>
191. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499-510. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1007903>
192. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:799-808. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1302507>
193. Lax J, Piñeiro D, Aguero R, Barugel M, Bermann A, Celano L, y col. Consenso de diagnóstico, prevención y tratamiento de la cardiotoxicidad por tratamiento médico del cáncer. *Rev Argent Cardiol* 2013;81:1-64. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v81.i6.3537>
194. Johnson C, Davis M, Law A, Sulpher J. Shared Risk Factors for Cardiovascular Disease and Cancer: Implications for Preventive Health and Clinical Care in Oncology Patients. *Can J Cardiol* 2016;32:900-7. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2016.04.008>
195. Mertens A, Liu Q, Neglia J, Wasilewski K, Leisenring W, Armstrong GT, et al. Cause-specific late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:1368-79. <https://doi.org/10.1093/jnci/djn310>
196. van Dalen EC, Mulder RL, Suh E, Ehrhardt MJ, Aune GJ, Bardi E, et al. Coronary artery disease surveillance among childhood, adolescent and young adult cancer survivors: A systematic review and recommendations from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Eur J Cancer*. 2021;156:127-37. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.06.021>
197. Giza D, Marmagkoulis K, Mouhayar E, Durand J, Iliescu C. Management of CAD in patients with active cancer: the interventional cardiologists' perspective. *Curr Cardiol Rep* 2017;19:56. <https://doi.org/10.1007/s11886-017-0862-x>
198. Bharadwaj A, Potts J, Mohamed M, Parwani P, Swamy P, Lopez-Mattei J, et al. Acute myocardial infarction treatments and outcomes in 6.5 million patients with a current or historical diagnosis of cancer in the USA. *Eur Heart J* 2020;41:2183-93. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz851>
199. Takeuchi T, Kosugi S, Ueda Y, Ikeoka K, Yamane H, Takayasu K, et al. Impact of a cancer history on cardiovascular events among patients with myocardial infarction who received revascularization. *Circ J* 2023;12. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-22-0838>
200. Camaj A, Fuster V, Giustino G, Bienstock S, Sternheim D, Mehran R, et al. Left Ventricular Thrombus Following Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2022;79:1010-22. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.01.011>
201. Lattuca B, Bouziri N, Kerneis M, Portal J, Zhou J, Hauguel-Moreau M, et al. Antithrombotic Therapy for Patients With Left Ventricular Mural Thrombus. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:1676-85. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.01.057>
202. Manasrah N, Abdel-Qader A, Al Sibhi A, Alqasem S, Tareq Saif L, Chaudhary A, et al. Left Ventricular Thrombus Formation in a Structurally and Functionally Normal Heart: A Case Report and Literature Review. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2022;10:23247. <https://doi.org/10.1177/23247096221101852>
203. McCarthy C, Vaduganathan M, McCarthy K, Januzzi J, Bhatt D, McEvoy J. Left Ventricular Thrombus After Acute Myocardial Infarction Screening, Prevention, and Treatment. *JAMA Cardiol* 2018;3:642-9. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.1086>
204. Robinson A, Jain A, Gentry M, McNamara R. Left ventricular thrombi after STEMI in the primary PCI era: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2016;221:554-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.07.069>
205. Meurin P, Brandao Carreira V, Dumaine R, Shqueir A, Milleron O, Safar B, et al. Incidence, diagnostic methods, and evolution of left ventricular thrombus in patients with anterior myocardial infarction and low left ventricular ejection fraction: a prospective multicenter study. *Am Heart J*. 2015;170:256-62. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2015.04.029>
206. Lamas G, Vaughan D, Pfeffer M. Left ventricular thrombus formation after first anterior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988;62:31-5. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(88\)91360-4](https://doi.org/10.1016/0002-9149(88)91360-4)
207. Solheim S, Seljeflot I, Lunde K, Bjørnerheim R, Aakhus S, Forfang K, et al. Frequency of left ventricular thrombus in patients with anterior wall acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention and dual antiplatelet therapy. *Am J Cardiol*. 2010;106:1197-200. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.06.043>
208. Zielinska M, Kaczmarek K, Tylkowski M. Predictors of left ventricular thrombus formation in acute myocardial infarction treated with successful primary angioplasty with stenting. *Am J Med Sci* 2008;335:171-6. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e318142be20>
209. Bulluck H, Chan M, Paradies V, Yellon R, Ho H, Chan M, et al. Incidence and predictors of left ventricular thrombus by cardiovascular magnetic resonance in acute ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2018;20:72. <https://doi.org/10.1186/s12968-018-0494-3>
210. Garber A, Mentz R, Al-Khalidi H, Shaw L, Fiuzat M, Christopher M, et al. Clinical predictors and outcomes of patients with left ventricular thrombus following ST-segment elevation myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41:365-73. <https://doi.org/10.1007/s11239-015-1252-0>
211. Tan S, Thakur U, Chow K, Lee S, Ngoi A, Nerlekar N, Nasis A, et al. Predictive utility of left heart catheterization indices for left ventricular thrombus formation after anterior st-elevation myocardial infarction. *Cardiovasc Revasc Med* 2022;34:106-11. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2021.01.013>
212. Vaitkus P, Barnathan E. Embolic Potential, Prevention and Management of Mural Thrombus Complicating Anterior Myocardial Infarction: A Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1004-9. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(93\)90409-T](https://doi.org/10.1016/0735-1097(93)90409-T)
213. Gellen B, Biere L, Logeart D, Lairez O, Vicaut E, Furber A, et al. Timing of cardiac magnetic resonance imaging impacts on the detection rate of left ventricular thrombus after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol Img* 2017;10:1404-05. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.12.006>
214. Kontny F, Dale J, Abildgaard U, Petersen T. Randomized trial of low molecular weight heparin (dalteparin) in prevention of left ventricular thrombus formation and arterial embolism after acute anterior myocardial infarction: the Framin in Acute Myocardial Infarction (FRAMI) Study. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:962-9. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(97\)00258-1](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(97)00258-1)
215. Alexander J, Lopes R, James S, Kilaru R, He Y, Mohan P, et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2011;365:699-708. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1105819>

216. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012;366:9-19. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1112277>
217. Moulson N, LaHaye S, Bertrand O, MacHaalany J. Prophylactic warfarin post anterior ST-elevation myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Revasc Med* 2017;18:559-64. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2017.05.002>
218. Zhang Z, Si D, Zhang Q, Jin L, Zheng H, Qu M, et al. Prophylactic rivaroxaban therapy for left ventricular thrombus after anterior st-segment elevation myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv* 2022;15:861-72. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2022.01.285>
219. Kouvaras G, Chronopoulos G, Soufras G, Sofronas G, Solomos D, Bakirtzis A, et al. The effects of long-term antithrombotic treatment on left ventricular thrombi in patients after an acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1990;119:73-8. [https://doi.org/10.1016/S0002-8703\(05\)80084-5](https://doi.org/10.1016/S0002-8703(05)80084-5)
220. Maniwa N, Fujino M, Nakai M, Nishimura K, Miyamoto Y, Kataoka Y, et al. Anticoagulation combined with antiplatelet therapy in patients with left ventricular thrombus after first acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2018;39:201-8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx551>
221. Leow A, Sia C, Tan B, Kaur R, Yeo T, Chan M, et al. Characterisation of acute ischemic stroke in patients with left ventricular thrombi after myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis* 2019;48:158-66. <https://doi.org/10.1007/s11239-019-01829-6>
222. Visser C, Kan G, Meltzer R, Dunning A, Roelandt J. Embolic potential of left ventricular thrombus after myocardial infarction: a two dimensional echocardiographic study of 119 patients. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:1276-80. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(85\)80336-3](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(85)80336-3)
223. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes M, Bucciarelli-Ducci K, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017;70:1082.
224. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:e78-e140. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.11.019>
225. Levine G, McEvoy J, Fang J, Ibeh C, McCarthy C, Misra A, et al. Management of patients at risk for and with left ventricular thrombus: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2022;146:205-23. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001092>
226. Stone GW. Advantages of direct thrombin inhibition in high- and low-risk patients. *J Invasive Cardiol*. 2004;16 (suppl G):12-7.
227. Eikelboom J, Hirsh J. Bleeding and management of bleeding. *Eur Heart J*. 2006;8(Suppl G):G38-45. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/sul054>
228. Mehran R, Pocock SJ, Stone GW, et al. Associations of major bleeding and myocardial infarction with the incidence and timing of mortality in patients presenting with non-ST-elevation acute coronary syndromes: A risk model from the ACUITY trial. *Eur Heart J*. 2009;30:1457-66. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp110>
229. Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, Granger CB, Newby LK, Armstrong PW, et al. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Jama*. 2004; 292:1555-62. <https://doi.org/10.1001/jama.292.13.1555>
230. Manoukian SV, Feit F, Ohman ME, Witzenbichler B, Guagliumi G, Lansky AJ, Stone GW. A risk score to predict bleeding in patients with acute coronary syndromes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55:2556-66. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.09.076>
231. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HASBLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: The euro heart survey. *Chest*. 2010;138:1093-100. <https://doi.org/10.1378/chest.10.0134>
232. Ruíz-Giménez N, Suárez C, González R, Nieto JA, Todolí JA, Samperiz AL y col. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the riete registry. *Thrombosis and haemostasis*. 2008;100:26-31. <https://doi.org/10.1160/TH08-03-0193>
233. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schunemann HJ. Executive summary: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141:7S-47. <https://doi.org/10.1378/chest.1412S3>
234. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: A consensus report from the bleeding academic research consortium. *Circulation*. 2011;123:2736-47. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449>
235. Angiolillo DJ, Galli M, Collet JP, Kastrati A, O'Donoghue M. Antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention. *Eurointervention* 2022; 17: e 1371- e1396. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-21-00904>
236. Alkhalil M, Kucemzak M, Bell A, Stern S, Wesford M, Cantor WJ, et al. A practical approach to prescribing antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndromes. *CMAJ* 2022;194:E205-15. <https://doi.org/10.1503/cmaj.202863>
237. Consenso para la prevención y el manejo del sangrado en enfermedades cardiovasculares. *Rev Argent Cardiol* 2017;85:Suplemento 1.
238. Nikolovsky E, Mehran R, Sadeghi HM, Grines CL, Cox DA, Garcia E, et al. Prognostic impact of blood transfusion after primary angioplasty for acute myocardial infarction: Analysis from the cadillac (controlled abciximab and device investigation to lower late angioplasty complications) Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009;2:624-32. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2009.05.004>
239. Sherwood MW, Wang Y, Curtis JP, Peterson ED, Rao SV. Patterns and outcomes of red blood cell transfusion in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Jama*. 2014;311:836-43. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.980>
240. Silvain J, Abtan J, Kerneis M, Martin R, Finzi J, Vignatou JB, et al. Impact of red blood cell transfusion on platelet aggregation and inflammatory response in anemic coronary and noncoronary patients: The transfusion-2 study (impact of transfusion of red blood cell on platelet activation and aggregation studied with flow cytometry use and light transmission aggregometry). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1289-96. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.029>
241. Chatterjee S, Wetterslev J, Sharma A, Lichstein E, Mukherjee D. Association of blood transfusion with increased mortality in myocardial infarction: A meta-analysis and diversity adjusted study sequential analysis. *JAMA internal medicine*. 2013;173:132-9. <https://doi.org/10.1001/2013.jamainternmed.1001>
242. Alexander KP, Chen AY, Wang TY, Rao SV, Newby LK, LaPointe NM, et al. Transfusion practice and outcomes in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2008;155:1047-53. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2008.01.009>