

SUMARIO

- Nuevas perspectivas e el tratamiento antitrombótico.
- Actualización en el tratamiento de la psoriasis.
- Nuevos principios activos.
- Informaciones de interés:
 - Nuevas indicaciones durante el primer semestre de 2001.

del Sistema Nacional de Salud

Vol. 25–Nº 4– 2001

Dirección Internet: <http://www.msc.es/farmacologia/infmedic>

Nuevas perspectivas en el tratamiento antitrombótico

Bañas Llanos MH*

RESUMEN

■ Durante años, los únicos agentes antitrombóticos usados en clínica han sido la heparina, los dicumarínicos y el ácido acetil salicílico (aspirina), siendo su uso incierto en muchos casos debido a la ausencia de estudios clínicos randomizados bien diseñados que establecieran su indicación, su dosis óptima y la duración de su administración. Gracias al aumento de dichos estudios en la última década, se han realizado importantes progresos que podemos resumir en: (1) la confirmación de la eficacia de los agentes anticoagulantes y antiagregantes existentes en la prevención y el tratamiento de la enfermedad tromboembólica; (2) el establecimiento de nuevas indicaciones para dichos fármacos; y (3) el desarrollo de nuevos agentes antitrombóticos entre los que destacan: heparinas de bajo peso molecular (HBPM), heparinoides e inhibidores directos de la trombina, ticoplidina, clopidogrel y antagonistas de la glicoproteína plaquetaria IIb/IIIa. Otros muchos agentes están siendo evaluados y aún no se ha establecido su indicación.

PALABRAS CLAVE: Tratamiento antitrombótico. Enfermedad tromboembólica.

Inf Ter Sist Nac Salud 2001; 25: 93-104.

INTRODUCCIÓN

Se considera trombosis a la formación de un coágulo que obstruye el flujo sanguíneo pudiendo ocasionar isquemia o infarto de órganos. La formación de trombos es consecuencia de lesión vascular, activación del proceso de la coagulación y de disturbios de la corriente sanguínea pudiendo localizarse en la circulación venosa o en la arterial. En la *trombosis arterial*, la activación de las plaquetas y la lesión de la pared del vaso (placas ateroscleróticas) son factores preponderantes, lo que produce trombos ricos en plaquetas; en la *trombosis venosa*, la estasis sanguínea y la consecuente activación de la coagulación se consideran los factores principales, siendo los trombos ricos en fibrina y hemafes.

El tromboembolismo venoso (TEV) incluye 2 formas de expresión clínica, la trombosis venosa profunda

ABSTRACT

■ For many years, the only antithrombotic agents in wide use in clinical practice were heparin, coumarin derivatives and acetyl salicylic acid (aspirin), being uncertain their use in many situations due to the lack of well designed randomized clinical trial that could establish their indication, their optimal dose and duration. In the last decade, thanks to this increase of relevant studies, there have been progresses that we can resume in three areas: (1) the confirmation of the efficacy of existing anticoagulant and antiplatelet agents for the prevention and treatment of thromboembolic disease; (2) the establishment of the new indications for this drugs; and (3) the development of new antithrombotic agents including: low-molecular-weight heparins (LMWH), heparinoids and direct thrombin inhibitors, ticlopidine, clopidogrel and platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists. Many agents are being evaluated and their indication has not yet been established.

KEY WORDS: Antithrombotic therapy. Thromboembolic disease.

(TVP) y el embolismo pulmonar (EP), que se consideran manifestaciones de una misma enfermedad y comparten igual tratamiento. Por su parte, la trombosis arterial tiene sus más importantes manifestaciones a nivel del sistema cardiovascular (síndromes isquémicos coronarios) y neurovascular (accidentes cerebrovasculares isquémicos, ACV) y constituye, junto con el TEV, una importante causa de morbimortalidad en todo el mundo. En los últimos años, la profilaxis y el tratamiento de la *enfermedad tromboembólica* (ETE) ha experimentado un desarrollo espectacular. La aparición de nuevos fármacos antitrombóticos se ha visto propiciada tanto por necesidad clínica como por los avances en la biotecnología, que han hecho posible producir nuevos fármacos que actúan sobre etapas claves en el proceso de la trombogénesis. No obstante, a pesar de las limitaciones de los antitrombóticos clásicos, estos siguen siendo en muchos casos los agentes de elección. A la hora de elegir un tratamiento antitrombótico, debemos de saber integrar las conclusiones sacadas con

(*) Facultativo Especialista de Área. Servicio de Hematología. Clínica Puerta de Hierro. Madrid.

relación a un nuevo fármaco y las específicas circunstancias de nuestros pacientes (edad, severidad de la enfermedad, riesgo de trombosis vs, hemorragia, patología asociada, etc.), y valorar cuidadosamente, por un lado, los beneficios de la medicación y, por otro, los daños y riesgos de la misma y su coste. En determinadas situaciones, también las preferencias particulares de los pacientes pueden modificar esta elección.

TERAPÉUTICA ANTITROMBÓTICA

La medicación antitrombótica puede actuar por 3 mecanismos:

- a) inhibiendo el funcionalismo plaquetario (medicación *antiagregante*)
- b) inhibiendo el proceso de la coagulación plasmática (medicación *anticoagulante*);
- c) acelerando la lisis del coágulo ya formado (medicación *trombolítica*).

En esta revisión, resumiremos los aspectos más importantes de los fármacos anticoagulantes y antiagregantes clásicos e intentaremos definir en lo posible la aportación actual de los nuevos fármacos antitrombóticos en la prevención y el tratamiento de ETE en sus diferentes manifestaciones. Los fármacos trombolí-

ticos no se revisaran en este trabajo ya que son de uso exclusivo hospitalario (indicaciones y manejo específicos).

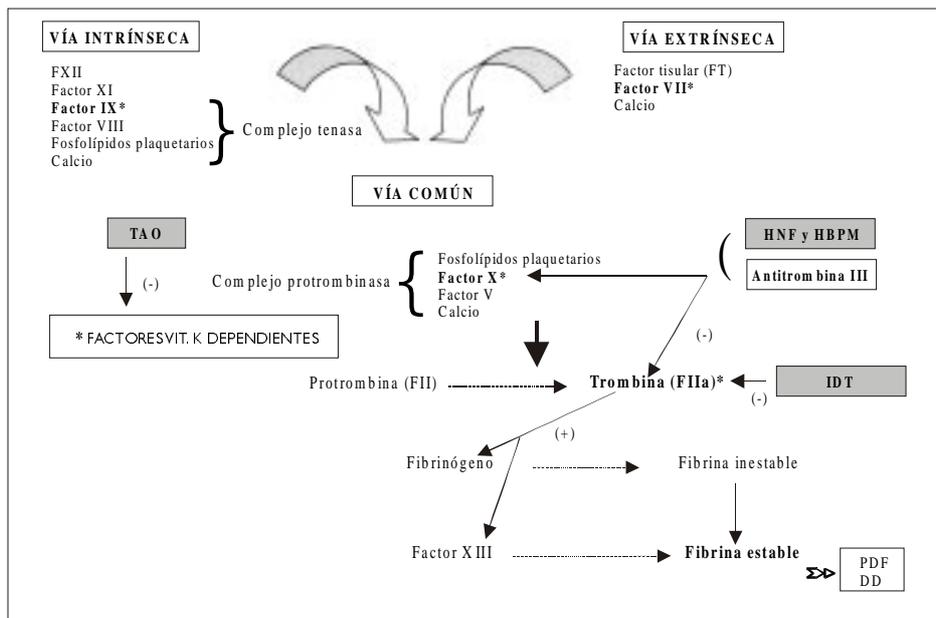
ANTICOAGULANTES

1. FISIOPATOLOGÍA DE LA COAGULACIÓN SANGUÍNEA

La coagulación se inicia cuando la sangre se expone al factor tisular (FT) localizado en el subendotelio de los vasos lesionados, en el tejido necrótico de las placas ateroscleróticas y en la superficie de los leucocitos activados. Este FT se une al factor VIIa y, el complejo resultante, activa a los factores IX y X; el factor IXa se sitúa en la superficie de las plaquetas formando parte del *complejo tenasa* de la vía intrínseca, que comprende los factores IXa, VIIIa y calcio.

El factor Xa, generado a través de la vía extrínseca (FVIIa/ FT), y el complejo tenasa, se unen en la superficie plaquetaria como parte del *complejo protrombinasa* (formado por FXa, FVa y calcio), el cual convierte la protrombina en trombina. (figura 1). La trombina activa a su vez a las plaquetas y a los factores V y VIII, y convierte el fibrinógeno en fibrina; posteriormente se une a ésta, donde permanece enzimáticamente activa y libre de la inactivación por sus inhibidores.

FIGURA I



TAO= tratamiento anticoagulante oral
 HNF= Heparina no fraccionada
 HBPM= Heparina bajo peso molecular
 IDT= Inhibidores directos de la trombina
 PDF y DD= Productos degradación de fibrinógeno

El sistema de la coagulación es modulado por 3 inhibidores principales: la proteína C (PC), el inhibidor del FT (IFT) y la antitrombina III (ATIII). La PC, activada por la trombina y junto con la proteína S, inhibe a los factores Va y VIIIa; el IFT inhibe a los factores Xa y VIIa y la ATIII inhibe a la trombina y al FXa libre, pero no cuando están unidos a la fibrina y a las plaquetas activadas atrapadas dentro del trombo, respectivamente.

Los principales anticoagulantes actuales inhiben la generación de trombina por diferentes vías, como veremos a continuación.

2. ANTICOAGULANTES ORALES

El tratamiento anticoagulante oral (TAO) presenta unas características especiales que hacen necesario un cuidadoso control de su dosificación y una continua vigilancia clínica y analítica.

La mayor experiencia en su uso y la posibilidad de obtener con rapidez el INR han permitido que hoy día pueda iniciarse y controlarse el tratamiento en los Centros de Atención Primaria.

Los anticoagulantes orales son derivados de la cumarina (4-hidroxicumarina) y actúan como antagonistas de la vitamina K, inhibiendo el sistema enzimático encargado de la conversión de esta vitamina a su forma activa, necesaria como cofactor en la γ -carboxilación de los residuos terminales de ácido glutámico de los factores II, VII, IX y X, y de las proteínas C y S; la ausencia de estos residuos ocasiona que estos factores sean inactivos, por la incapacidad de ligar el calcio.

En España existen 2 anticoagulantes comercializados para uso clínico, el *acenocumarol* (Sintrom,[®] en comprimidos de 1 y 4 mg), el más utilizado en Europa y en nuestro país, y la *warfarina* (Aldocumar,[®] en comprimidos de 10 mg), utilizada también en Estados Unidos y Gran Bretaña. Las principales diferencias entre ambos son farmacocinéticas, con una semivida y duración de acción del acenocumarol menor, de 5-9 horas y 2-3 días, respectivamente, frente a la warfarina de 36-48 horas y 2-5 días, respectivamente.

Se administran por vía oral y se absorben rápidamente, con un pico máximo de absorción de 90 min.; en plasma circulan unidos a proteínas plasmáticas en un elevado porcentaje, siendo la forma libre la única activa. Se metabolizan en el hígado y se excretan vía renal.

Existe una gran variabilidad individual en la respuesta, por ello la dosis debe de ser estrechamente monitorizada.

Esta variabilidad se debe a múltiples factores tanto farmacocinéticos (absorción, aclaración metabólica) como farmacodinámicos (diferente respuesta a una concentración dada del fármaco), y a otros como: falta de cumplimiento, procesos intercurrentes, variaciones dietéticas, interacciones farmacológicas y monitorización en diferentes laboratorios; raras veces la causa es

inexplicada. También se han descrito raros casos de resistencia hereditaria o adquirida.

A) MONITORIZACIÓN DEL TAO: EL INR

El TAO se monitoriza utilizando el tiempo de protrombina (TP) expresando el resultado en INR o *cociente normalizado internacional*. Este cociente responde a la fórmula:

$$\text{INR} = (\text{TP plasma del paciente en segundos} / \text{TP plasma control en segundos})^{\text{ISI}}$$

Donde ISI es el índice de sensibilidad internacional de las diferentes tromboplastinas utilizadas como reactivo. El ISI más sensible es de 1 y corresponde a la tromboplastina de referencia internacional. El objetivo de la estandarización del TP es que los resultados interlaboratorio sean equivalentes y no dependan del reactivo utilizado. Siempre puede haber pequeñas diferencias derivadas de la diferente instrumentación, por lo que se recomienda que, al inicio del TAO, el INR se realice en el mismo laboratorio.

Actualmente se están potenciando otras opciones para simplificar y mejorar el control anticoagulante. Una de ellas es la utilización de un monitor portátil que determina el INR en sangre capilar; uno de los modelos más conocidos es el «CoaguChek» (de Roche). Este método se ha demostrado eficaz y comporta varias ventajas, una de ellas el control en el mismo domicilio del paciente, disminuyendo así el número de visitas al hospital (1).

B) INICIO DEL TAO Y AJUSTE DE DOSIS

A los pocos días de iniciar el TAO (2-3 días), se observa un *efecto anticoagulante* que se debe principalmente a la disminución de los factores vitamina K-dependientes de menor semivida, sobre todo el factor VII (6h) y factor IX (24h). Pero el *efecto anti-trombótico* no se produce hasta que no haya una reducción de los factores II y X (semivida de 40 y 60 h, respectivamente). Esto tiene importancia clínica porque justifica que solapemos heparina y anticoagulante oral hasta que disminuyan eficazmente los niveles de protrombina (factor II) y, esto ocurre, como mínimo, a los 4-5 días del TAO. La rapidez con la que se alcanza el efecto antitrombótico no depende de la utilización de grandes dosis de anticoagulante oral, por lo que no está justificado dar dosis de carga al inicio. Además, podría disminuir peligrosamente los niveles de proteína C, aumentando el riesgo de trombosis (1).

a) **Cuando se requiere un rápido efecto anticoagulante**, se comienza con heparina y anticoagulante oral el mismo día. El tratamiento suele iniciarse en el ámbito hospitalario. La dosis de acenocumarol será de 1-2 mg/día (5 mg/día de warfarina). La mayoría alcanzan un INR de 2 a los 4-5 días. La heparina se discontinúa cuando el INR esté en el rango terapéutico durante 2 días consecutivos y no se retirará antes de los 4 días.

b) **Si el TAO no es urgente**, se puede iniciar fuera del hospital, administrando los anticoagulantes orales en toma única y a la misma hora del día, lográndose un efecto antitrombótico en torno a los 6 días. Se utilizarán dosis menores de inicio en ancianos, insuficiencia renal y hepática, malnutrición y déficit de vitamina K.

Se aconseja realizar un primer control a los 3-4 días, ajustando la dosis si es necesario. Una vez conseguida una situación estable, los controles se realizarán con una periodicidad de 4-6 semanas. Se recomienda realizar los ajustes de dosis en función de la *dosis total semanal* aumentando o disminuyendo entre un 5-20% de la misma, reflejándose los cambios en 2-3 días.

Los **pacientes en TAO** deben de mantener un hábito de vida estable y una dieta equilibrada en la que restringirán el consumo de vegetales de hoja verde y de alcohol; también deben de evitar producirse heridas y practicar deportes violentos.

Hay que tomar especial **precaución** cuando se introduce un nuevo medicamento; cualquier fármaco en potencia puede interactuar con los anticoagulantes, siendo especialmente peligrosos los que inhiben la función plaquetaria (AAS u otros AINEs), por lo que es necesario monitorizar el TAO más a menudo, sobre todo al inicio del tratamiento o cuando se realiza alguna modificación en la dosis de los fármacos que tomaba previamente.

Existen **situaciones especiales** en pacientes con TAO a largo plazo, como aquellos que requieren cirugía, pero su manejo debe de realizarse por un médico especialista que valore la pauta más adecuada de anticoagulación.

C) INR ELEVADO

Cuando un paciente estable se encuentre fuera del rango de anticoagulación, debemos de buscar una causa que lo explique (olvido o duplicación de dosis, introducción de fármacos nuevos, cambios en la dieta, enfermedades intercurrentes, etc.) y lo remitiremos al hospital en caso de INR muy elevado, complicaciones hemorrágicas a pesar de un adecuado control o sospecha de complicaciones trombóticas.

Existen 3 opciones para reducir un INR elevado, con o sin manifestaciones hemorrágicas:

1. discontinuar el tratamiento y reanudar a dosis menores; esto puede ser útil en casos leves.
2. administrar vitamina K₁, por vía oral para situaciones no urgentes y vía intravenosa para los casos de emergencia (dosis entre 1 y 10 mg, según gravedad).
3. la más rápida es administrar plasma fresco y/o concentrados de complejo protrombínico, en situaciones de sangrado importante o amenazante o INR muy alto (>20) (junto con vitamina K, 10 mg IV) y en régimen hospitalario (1).

D. INDICACIONES DEL TAO

Para la mayoría de las indicaciones se recomienda mantener un nivel de INR de 2-3, con algunas excepciones (Tabla I). La seguridad y la eficacia de los anticoagulantes orales dependen enormemente de mantener al paciente dentro de este rango lo cual se facilita procurando mantener el INR en el valor medio del mismo, por ejemplo de 2.5 para un rango de 2-3, o de 3 para un rango de 2,5 -3,5 (1).

- a) **Prevención del TEV:** Los anticoagulantes orales (INR 2-3) son eficaces en prevenir la trombosis venosa en intervenciones ginecológicas o en cirugía ortopédica pero están indicados especialmente en pacientes de muy alto riesgo, con un episodio previo de trombosis y/o los que van a sufrir un procedimiento ortopédico mayor (fractura o inserción de prótesis) (2).
- b) **Tratamiento de la TVP y EP:** Los anticoagulantes orales se administran tras un curso inicial de heparina como profilaxis secundaria. La duración de su administración está condicionada por varios factores como: frecuencia de episodios de trombosis, si es secundaria o idiopática, si es proximal o distal o si existen factores de riesgo permanentes (cáncer o estados trombofílicos heredados) o reversibles (3). Se aconseja una duración de 6 semanas a 3 meses en pacientes con trombosis distal sintomática.

TABLA I

INDICADORES DE ANTICOAGULACIÓN ORAL

Indicación	INR recomendado
• Profilaxis de la TEV (cirugía de alto riesgo)	
• Tratamiento de la TVP y el EP	
• Profilaxis del embolismo sistémico en: <ul style="list-style-type: none"> - Fibrilación auricular - Enfermedad valvular cardíaca - Infarto agudo de miocardio - Miocardiopatía dilatada - Cardioversión - Prótesis valvulares: <ul style="list-style-type: none"> - Biológicas - Mecánicas - Alto riesgo* - Bivalvas en posición aórtica 	2-3 2,5-3,5 (6 2-3+AAS) 2-3
• Profilaxis del IAM recurrente	2,5-3,5
• Profilaxis 1ª de isquemia coronaria	1,3-1,8

Modificada de: *Conferencia de Consenso del American College of Chest Physicians (ACCP)*. 1998

* Válvulas monodisco y bivalvas en posición mitral y en posición aórtica en pacientes con FA. Otro tipo de válvulas más antiguas (de jaula y bola, etc.) y pacientes con más de una prótesis requiere un nivel de anticoagulación mayor.

TEV = Tromboembolismo venoso. TVP = Trombosis venosa profunda. EP = Embolismo pulmonar. IAM = Infarto agudo de miocardio.

mática (pantorrilla) o con trombosis distal o proximal posterior a cirugía o a una enfermedad médica limitada y de, como mínimo, 6 meses en pacientes con trombosis proximal idiopática. La anticoagulación indefinida estaría indicada en situaciones de trombosis recurrente idiopática o en pacientes con trombofilia heredada o adquirida (déficit de antitrombina III, de proteína C, proteína S, fibrilación ventricular de Leiden, variante del factor II, anticoagulante lúpico etc.) (4).

c) **Fibrilación Auricular (FA):** Los anticoagulantes orales son más eficaces que el ácido acetil salicílico (AAS). Se administrarán de forma indefinida a todos aquellos pacientes con alto riesgo de accidente cerebrovascular (isquemia cerebral transitoria, ACV o embolismo previo, hipertensión arterial, disfunción ventricular, valvulopatía, prótesis cardíaca o edad >75 años). Existen otros factores de riesgo menos importantes (diabetes, hipertiroidismo, cardiopatía isquémica o edad entre 65-75 años) y, en estos casos, valorarse cuidadosamente su eficacia frente al menor riesgo hemorrágico del AAS (5).

d) **Enfermedad Valvular Cardíaca (EVC):** La decisión de anticoagular a estos pacientes es difícil, pues depende de varios aspectos que pueden ser cambiantes a lo largo de sus vidas. En general, se anticoagularán de forma indefinida aquellos con enfermedad valvular mitral o aórtica que presenten FA asociada o historia de embolismo sistémico, o diámetro de la aurícula izquierda >5,5 cm, en el caso de la valvulopatía mitral (6).

e) **Infarto Agudo de Miocardio (IAM):**

1) **Prevención del embolismo sistémico:** Los anticoagulantes orales son efectivos en prevenir el embolismo sistémico en pacientes de alto riesgo que presentan IAM anterior extenso, embolismo previo, severa disfunción del ventrículo izquierdo, trombo mural o fibrilación auricular; deberán administrarse durante 3 meses postinfarto o indefinidamente en caso de FA.

En caso de bajo riesgo embólico se prefiere el AAS (o clopidogrel si estuviera contraindicado) (7)

2) **Profilaxis secundaria del IAM:** el fármaco de elección es el AAS por su eficacia y seguridad pero existen varios estudios que demuestran un beneficio de los anticoagulantes orales a largo plazo en pacientes que han sobrevivido a un IAM, reduciendo el riesgo de muerte, de reinfarto y de ACV.

3) **Prevención primaria de la isquemia miocárdica:** El TAO a dosis bajas (INR de 1.5) ha demostrado su eficacia en pacientes con alto riesgo de enfermedad arterial coronaria (>50 años

y con algún factor de riesgo coronario) y con contraindicación al AAS (7).

f) **Prótesis Valvulares:**

1) **Prótesis biológicas en posición mitral o aórtica:** se recomiendan anticoagulantes orales durante 3 meses tras la inserción de la válvula y posteriormente antiagregación (160 mg/d). De forma indefinida si FA, historia de embolismo, dilatación de la aurícula izquierda o trombos en la misma (INR 2-3).

2) **Prótesis mecánicas:** todos los pacientes tomarán anticoagulantes orales de forma indefinida manteniendo un INR diferente según el tipo de válvula y su localización (Tabla I). En pacientes con episodios embólicos a pesar del TAO o con factores de riesgo adicionales se recomienda añadir AAS a dosis bajas (80-100 mg/d) (8).

E) EMBARAZO

En el embarazo los anticoagulantes orales están *contraindicados*, sobre todo en las semanas 6^a a 12^a, pero en general en todo el embarazo por el riesgo de producir embriopatía. Sólo estaría justificado administrarlos en madres con muy elevado riesgo de embolismo, como las portadoras de ciertas válvulas (ver «embarazo» en la sección de heparinas).

El TAO no está contraindicado durante la lactancia.

F) EFFECTOS ADVERSOS

La complicación más importante de los anticoagulantes orales es la hemorragia. Existe una gran relación entre el nivel de INR y el riesgo de sangrado (INR >5 aumenta mucho el riesgo). También influye la propia enfermedad del paciente y el uso concomitante de AAS u otros AINEs.

El riesgo de complicaciones hemorrágicas mayores se incrementa en personas mayores (>65 años), historia de ACV o de hemorragia gastrointestinal, la presencia de FA, insuficiencia renal o anemia. Si se produce sangrado con un INR <3, hay que buscar una causa subyacente.

Otras complicaciones más raras son la necrosis cutánea, asociada más comúnmente a un déficit de proteína C, y más raramente de proteína S (también en individuos no deficientes), alopecia, diarrea, náuseas, urticaria y prurito.

3. HEPARINA NO FRACCIONADA Y HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR

La heparina y sus derivados, las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), son los anticoagulantes de elección cuando se requiere un rápido efecto anticoagulante.

La heparina presenta limitaciones que no poseen las HBPM por lo que habitualmente su uso está limitado al marco hospitalario, donde su dosis puede ser

monitorizada y ajustada con frecuencia; en contraste, las HBPM pueden utilizarse tanto dentro como fuera del hospital ya que se administran por vía subcutánea, en general sin monitorización de laboratorio. Actualmente, estos nuevos anticoagulantes están sustituyendo a la heparina para muchas indicaciones, sobre todo en el ámbito de la prevención.

A) HEPARINA NO FRACCIONADA (HNF)

La HNF o estándar es un glucosaminoglucano que se obtiene de mucosa intestinal de cerdo o de pulmón bovino y tiene un peso molecular heterogéneo (media de 15.000 daltons). La heparina ejerce su efecto anticoagulante uniéndose a la antitrombina III (ATIII) mediante un pentasacárido específico, acelerando mil veces o más su capacidad para inactivar a los factores IIa (trombina) y Xa (figura 1).

Para inactivar a la trombina se requieren 13 unidades de sacáridos adicionales pero para inactivar al factor Xa son suficientes los 5 sacáridos de unión a la ATIII. Todas las moléculas de HNF contienen como mínimo estas 18 unidades y, por tanto, tienen un cociente de actividad anti-factor Xa / anti-factor IIa de 1: 1.

La HNF presenta *limitaciones* que hacen que su efecto anticoagulante sea muy variable y se debe a su unión inespecífica a ciertas células y proteínas plasmáticas que limitan su disponibilidad para unirse a la ATIII; esto se traduce clínicamente por su escaso efecto a bajas dosis, su corta semivida y su gran variabilidad de respuesta entre los diferentes pacientes, lo que requiere una cuidadosa monitorización de laboratorio para asegurar niveles adecuados. La monitorización se realiza con el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA), cuyo valor, en forma de cociente, deberá estar entre 1,5-2,5 veces el de un control normal (9).

Se puede administrar por vía intravenosa o subcutánea debiendo evitarse la vía intramuscular y se comercializa en 2 formas, como sal sódica (i.v.) y como heparinato cálcico (s.c.).

Indicaciones

La heparina está indicada en las siguientes situaciones: Prevención y tratamiento de la trombosis venosa y el embolismo pulmonar, angina inestable e infarto agudo de miocardio, cirugía cardíaca (bypass) y vascular, angioplastia coronaria, pacientes con stents coronarios y en pacientes seleccionados con coagulación intravascular diseminada.

Heparinización en clínica

La HNF se administra en bajas dosis por vía subcutánea para prevenir el tromboembolismo venoso (heparina profiláctica), en mayores dosis para el tratamiento de la trombosis aguda (trombosis venosa pro-

funda, embolismo pulmonar) o de los síndromes coronarios agudos (heparina terapéutica) y en muy altas dosis en cirugía a corazón abierto.

1. Heparinización terapéutica: se deben seguir unas pautas generales para la anticoagulación (3):

- Valorar la posible contraindicación al uso de heparinas del paciente.
- Antes de comenzar el tratamiento realizar un hemograma basal y pruebas globales de coagulación (TP Y TTPA).
- Se recomienda administrar la HNF en infusión i.v. continua, con dosis basadas en la utilización de un nomograma ajustado al peso del paciente (9, 10). Primero, administraremos un bolo de 80 U/Kg seguido de una tasa de infusión de 18 U/Kg/h. También se puede administrar de forma intermitente cada 4 h. pero el riesgo de sangrado es discretamente mayor.
- Realizar un TTPA a las 6 horas y valorar ajuste de dosis según el cociente TTPA paciente/TTPA control.
- Realizar un recuento diario de plaquetas.
- Iniciar simultáneamente anticoagulación oral sin dosis de carga (1-2 mg/d) y determinar el INR diariamente para ajustar la dosis.
- Suspender la heparina después de, al menos, 4-5 días de tratamiento combinado, cuando el INR esté en el rango deseado (>2) durante 2 días consecutivos. Continuar luego con anticoagulación oral el tiempo necesario.

Este esquema puede que no sea válido para pacientes con extensa trombosis ileofemoral y embolismo pulmonar masivo (10).

2. Heparinización profiláctica: para la prevención del tromboembolismo venoso en pacientes quirúrgicos (trombosis postoperatoria), médicos (pacientes encamados con diferentes patologías: ACV, IAM, etc), embarazo o en diferentes situaciones (traumatismo, lesión espinal); se utiliza a dosis bajas de 5000 U de cada 8-12 h vía s.c. Actualmente, las heparinas de bajo Pm han sustituido prácticamente a la heparina cálcica.

B) HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR (HBPM)

Las HBPM son un grupo heterogéneo de sustancias derivadas de la heparina clásica por despolimerización de sus cadenas mediante distintos métodos químicos o enzimáticos. Se obtienen así fragmentos con un peso medio molecular de 5000 daltons.

Como la HNF, las HBPM producen su efecto anticoagulante a través de su unión a la ATIII, mediada por el pentasacárido específico y que es el responsable de la inhibición del factor Xa (ver HNF y figura 1).

Sólo el 25 a 50% de las moléculas de HBPM de las diferentes preparaciones comerciales contienen como mínimo las 13 unidades de sacáridos adicionales necesarias para inhibir a la trombina. Consecuentemente, y a diferencia de la HNF, poseen una mayor capacidad de inhibición de la función anti-Xa que de la anti-IIa, con un cociente de actividad antiXa/anti-IIa > 1 (entre 4:1 y 2: 1, según su peso molecular) (9).

Un concepto importante es que las HBPM son fármacos distintos y no intercambiables y que, con cada producto, varía también su capacidad antitrombótica (aunque posean igual actividad anti-Xa) y su riesgo hemorrágico. Las HBPM, al acortar sus cadenas, han adquirido una serie de propiedades biológicas debidas todas a una menor afinidad por las proteínas plasmáticas y por las células endoteliales y macrófagos. Esto conlleva una serie de ventajas con respecto a la HNF, que se pueden resumir en: mayor biodisponibilidad, semivida más larga (2-4h), efecto antitrombótico más eficaz y seguro y menor incidencia de efectos secundarios (trombopenia y osteoporosis). Esto permite que se puedan administrar una o dos veces al día y que no necesiten en general monitorización de laboratorio (excepto en pacientes con IR y aquéllos con peso menos de 50 Kg o mayor de 80 Kg) (11).

La vía de administración es subcutánea y se administran en la cintura abdominal ántero o pósterolateral, alternando el lado.

Indicaciones

Prevención del tromboembolismo venoso, tratamiento agudo de la trombosis venosa y el embolismo pulmonar (excepto la forma grave), tratamiento de la angina inestable o IAM sin onda Q y en la prevención de coagulación del circuito extracorpóreo en hemodiálisis. *En situaciones en que los anticoagulantes orales estén contraindicados* en el tratamiento a largo plazo de la trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar, este tipo de heparinas a dosis fijas (enoxaparina, 40 mg/d, ó dalteparina) también han demostrado ser seguras y efectivas (3,9).

En pacientes con ACV isquémico agudo, el tratamiento con heparinas de bajo Pm no parece aportar beneficios (12).

Utilización en clínica

Las principales heparinas de bajo Pm aprobadas en nuestro país y con las que se tienen mayor experiencia son: Nadroparina (Fraxiparina[®]), Enoxaparina (Clexane[®]), Dalteparina (Fragmin[®]) y Tinzaparina (Innohep[®]).

Las dosis recomendadas de cada una para la prevención y el tratamiento de la enfermedad tromboembólica se muestran en la tabla II.

C) EMBARAZO

El tratamiento antitrombótico durante el embarazo está indicado en: profilaxis y tratamiento de la enfer-

medad tromboembólica, prevención y tratamiento del embolismo arterial asociado con enfermedad valvular cardiaca o portadores de válvulas protésicas, síndrome antifosfolipídico e hipertensión asociada al embarazo (13).

Aunque el anticoagulante de elección para la prevención y el tratamiento de la enfermedad tromboembólica durante el embarazo sigue siendo la HNF, las HBPM han demostrado ser tan efectivas y seguras como la anterior en varios estudios y se están utilizando cada vez más frecuentemente durante el embarazo por poseer varias ventajas (14):

- No cruzan la barrera placentaria y no son teratogénicas.
- Se pueden administrar 1 ó 2 veces /día obteniendo una respuesta más predecible y, en la mayoría de los casos, sin necesidad de monitorización de laboratorio.
- Aunque no está suficientemente demostrado, estudios preliminares sugieren que el riesgo de osteoporosis es menor.
- El riesgo de trombopenia inducida por heparinas es pequeño.

DOSIS RECOMENDADAS DE HEPARINAS DURANTE EL EMBARAZO

1. Profilaxis en pacientes con TVP ó EP previa al embarazo. Hay varias opciones:

- HNF: 5000 U/12 h ó dosis ajustadas para conseguir un nivel de heparinemia de 0.1-0.2 U/ml (medidas como actividad anti-factor Xa) durante todo el embarazo, seguidas por anticoagulantes orales a las 4-6 semanas postparto (13);
- HBPM: enoxaparina 40 mg/día ó dalteparina 5000 U/día, seguido por anticoagulación oral en las 4-6 semanas postparto (15).
- Vigilancia clínica con métodos ultrasonográficos seguido por anticoagulación oral 4-6 semanas tras el parto. Esta última opción se reserva para mujeres con alergia a la heparina o que rechazan su uso, o para las que el episodio trombótico estuvo asociado a un factor de riesgo transitorio (16).

2. Tratamiento de la TV ó EP durante el embarazo actual:

- HNF: se administra de forma i.v. a dosis plenas durante 5-10 días, seguida hasta el parto por inyecciones sc/12 h para prolongar el TTPA en el rango terapéutico 6 h postinyección; luego anticoagulación oral a las 4-6 semanas del parto.
- HBPM: se administran a dosis terapéuticas durante 10-14 días (16); se recomienda utilizar enoxaparina o dalteparina (17). Aunque no suelen requerir monitorización, si se puede medir la actividad anti-factor Xa, recomendándose unos ni-

TABLA II
DOSIS RECOMENDADAS DE LAS PRINCIPALES HEPARINAS BAJO Pm EN LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA

INDICACIÓN	DOSIS RECOMENDADA
Tratamiento	
• Tromboembolismo venoso (TVP y EP)	<i>Dalteparina:</i> 100 U/kg cada 12 h (ó 200 U/Kg/24h) <i>Enoxaparina:</i> 100 U/kg cada 12 h (ó 150 U/Kg/24h) <i>Nadroparina:</i> 225 U/kg cada 12 h <i>Tinzaparina:</i> 175 U/Kg cada 24 h
• Angina inestable	<i>Dalteparina:</i> 100 U/kg cada 12 h <i>Enoxaparina:</i> 100 U/Kg cada 12 h
Prevención	
• Cirugía General Riesgo Moderado [†]	<i>Dalteparina:</i> 2500 U 1-2 h antes de la cirugía y 1 vez al día después <i>Enoxaparina:</i> 2000 U 1-2 h antes de la cirugía y 1 vez al día después <i>Nadroparina:</i> 3100 U 2 h antes de la cirugía y 1 vez al día después <i>Tinzaparina:</i> 3500 U 2 h antes de la cirugía y 1 vez al día después
Alto Riesgo [‡]	<i>Dalteparina:</i> 5000 U 10- 12 h antes de la cirugía y 1 vez al día después <i>Enoxaparina:</i> 4000 U 10-12 h antes de la cirugía y 1 vez al día después ó 3000 U/ 12 h comenzando 12-24 h después de la cirugía
• Cirugía Ortopédica	<i>Dalteparina:</i> 5000 U 8-12 h antes de la cirugía y 1 vez al día comenzando 12 h después de la cirugía <i>Enoxaparina:</i> 4000 U 10- 12 h antes de la cirugía y 1 vez al día después ó 3000 U/12 h comenzando 12-24 h después de la cirugía <i>Nadroparina:</i> 40 U/Kg comenzando 2 h antes de la cirugía y 1 vez al día después durante 3 días; la dosis se incrementa luego a 60 U/Kg/24h <i>Tinzaparina:</i> 50 U/Kg 2 h antes de la cirugía y 1 vez al día después ó 75 U/Kg 1 vez al día comenzando 12-24 h después de la cirugía
• Lesión Espinal Aguda	<i>Enoxaparina:</i> 3000 U/12 h
• Trauma Múltiple	<i>Enoxaparina:</i> 3000 U/12 h comenzando 12-36 h tras la lesión
• Otras patologías Médicas: infarto, neumonía, etc.	<i>Dalteparina:</i> 2500 U/24 h <i>Enoxaparina:</i> 3000 U/24 h

Modificada de: Jeffrey I. Weitz. Low-Molecular-Weight Heparins. *N Engl J Med* 1997; 337:688-698.

[†] Pacientes que sufren una cirugía abdominal o pélvica no complicada que dura, como mínimo, 30 minutos.

[‡] Pacientes que sufren una cirugía abdominal o pélvica por cáncer o aquellos con episodio de tromboembolismo previo.

veles de 0.5-1.2 U/ml 4 h después de la administración. Posteriormente, se administra una dosis profiláctica diaria durante todo el embarazo y en las 4-6 semanas después del parto (ó anticoagulación oral). Se recomienda inducir el parto y ajustar el intervalo de administración para permitir éste (última dosis 12 h antes) y la anestesia epidural.

- HNF en el régimen anterior mantenida hasta la semana 13 del embarazo, anticoagulantes orales (INR de 2.5-3.5) hasta la mitad del 3^{er} trimestre, continuando luego con HNF vía sc hasta el parto (13).

Las HBPM serían razonables sustitutos pero no se pueden recomendar actualmente.

3. *Portadoras de válvulas mecánicas cardíacas:* Aunque no existen recomendaciones firmes a causa de la falta de estudios bien diseñados en este grupo de pacientes, se aceptan 2 opciones:

- HNF durante todo el embarazo, administrándola cada 12 h (iniciando con dosis de, 17.500-20.000U/12 h) vía sc, con ajuste de dosis para mantener a las 6 horas de su administración un TTPA en el rango terapéutico.

4. *Anestesia epidural:* La inserción del catéter para la anestesia debe de realizarse 4 horas después de la última inyección de HNF y entre 6-12 h después de la última inyección de HBPM, o bien, omitiendo la última dosis de HBPM (16). El tratamiento se reinicia 6-8 horas después de la retirada del catéter.

D) EFECTOS ADVERSOS DE LAS HEPARINAS

Los efectos secundarios son más frecuentes con las heparinas no fraccionadas que con las de bajo Pm.

- **Hemorragia:** es el principal y más frecuente efecto secundario. El riesgo es mayor con HNF i.v. en pauta de dosis altas intermitentes, con cocientes de TTPA >3 veces el control, con la edad avanzada (>70 años) y con trastornos preexistentes; este riesgo es menor con HBPM.
- **Trombopenia y trombosis:** la trombopenia inducida por heparina es el efecto secundario más trascendente clínicamente y el que puede ser más grave (este riesgo es mucho menor con las HBPM). Hay 2 formas de trombopenia, una benigna, no inmune y rápidamente reversible, que no requiere la retirada de la heparina y otra forma, más tardía y grave, mediada por anticuerpos de tipo IgG que producen una fuerte activación plaquetaria y un sustancial riesgo de complicaciones trombóticas venosas y arteriales, asociadas a una alta mortalidad. Puede afectar al 1% ó más de los pacientes tratados con HNF, y suele aparecer a los 5 días de iniciarse el tratamiento, pudiendo llegar a ser grave que requerirá una rápida retirada del fármaco. Si hay que continuar con anticoagulación, se recomienda utilizar hirudina recombinante (lepirudina) o danaparoi-de sódico, un heparinoide de bajo peso molecular, de elección si se presenta esta complicación en el embarazo (9, 17) (nunca administrar HBPM en sustitución de la heparina iv). Requiere tratamiento hospitalario.
- **Osteoporosis:** puede aparecer con el tratamiento continuado con HNF si se administra durante más de 6 meses a dosis mayores de 15.000 U/día.
- **Lesiones cutáneas:** urticaria, placas o pápulas eritematosas y necrosis de la piel. Típicamente ocurren en el sitio de inyección pero también pueden aparecer en lugares distantes.
- **Otras:** reacciones de hipersensibilidad, hipoaldosteronismo (hiperpotasemia), alteraciones de funcionalismo hepático (aumento de GPT) y priapismo (9).

4. INHIBIDORES DIRECTOS DE LA TROMBINA (IDT)

Son un grupo nuevo de fármacos que no poseen las limitaciones de las heparinas porque no se unen a las proteínas plasmáticas ni a las células, no necesitan cofactor ni producen trombopenia y pueden acceder e inactivar la trombina (clave en el proceso de la trombogénesis), tanto la libre, como la unida al coágulo de fibrina; esto último supone una ventaja muy importante, ya que la trombina unida a la fibrina en el interior del trombo permanece activa y puede provocar el crecimiento y la extensión del coágulo en los sitios de lesión vascular (figura 1).

Los IDT se pueden dividir en 2 grupos: los derivados de las sustancias naturales (hirudina y sus derivados) y los inhibidores sintéticos de bajo peso molecular.

La mayoría están en fase de ensayo y no los comentaremos aquí, habiéndose probado en diversas situaciones clínicas tales como IAM, angioplastia coronaria, ángor, profilaxis y tratamiento de la trombosis venosa profunda, trombopenia, trombosis inducida por heparina y otras. Las conclusiones sacadas hasta ahora son que, en pacientes con patología coronaria, no parecen aportar ventajas significativas respecto a las heparinas (tanto HNF como HBPM) y que en el tratamiento de la trombosis venosa profunda tampoco serían significativamente más eficaces y seguros que éstas; donde sus resultados son más claros es en la prevención de la trombosis venosa profunda en cirugía ortopédica de alto riesgo y en el síndrome de trombocitopenia y trombosis inducida por heparina (19), en el que se considera como tratamiento de elección, siendo la hirudina recombinante el fármaco más estudiado. Para estas 2 últimas indicaciones existen 2 fármacos, desirudina y lepirudina que comentamos a continuación.

HIRUDINA

Es una proteína pequeña con propiedades anticoagulantes, compuesta por 65 aminoácidos, que se obtiene de la sanguijuela *Hirudo medicinalis*. Actúa mediante inhibición directa de la trombina, tanto la libre como la que está presente en el interior del coágulo, formando con ella un complejo irreversible. Una vez formado el complejo, las funciones del enzima quedan bloqueadas inhibiendo así, no sólo la transformación del fibrinógeno en fibrina sino también otras reacciones catalizadas por la trombina.

Se han producido varias formas recombinantes de hirudina mediante tecnología de DNA, denominándose «desulfatohirudinas recombinantes» porque les falta la sulfatación de la tirosina en posición 63. Existen actualmente 2 preparados disponibles para uso clínico: desirudina y lepirudina de los que existe poca experiencia clínica.

1. **Desirudina** (Revasc[®]): Actualmente indicada en la prevención de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar en pacientes sometidos a cirugía electiva con implantación de prótesis de cadera o rodilla y determinados factores de riesgo. En este marco ha demostrado ser más eficaz que las heparinas y anticoagulantes orales, con similar perfil de seguridad.

Se administra vía s.c. (abdominal, rotando por al menos 4 lugares) a dosis de 15 mg/12 h durante 9-12 días o hasta la deambulación del paciente, aplicando la primera dosis 5-15 min. antes de la intervención. Esta opción aún no ha ganado amplia aceptación, quizás por los altos costos y porque hay poca experiencia en su uso (19).

2. **Lepirudina** (Refludin[®]): Indicada en pacientes con trombopenia grave asociada a heparina, con o sin trombosis, que requieren anticoagulación parenteral.

Se administra vía iv en bolo de 0,4 mg/Kg (máx. 44 mg) seguido de infusión de 0,15 mg/Kg/h. Se monitoriza con el TTPA (1.5 a 3 veces el control) (9).

El resto de los fármacos de este grupo y otros (inhibidores del factor Xa, factor IXa, etc. están aún en fase de ensayo y los estudios actuales no permiten sacar conclusiones firmes en cuanto a sus indicaciones; entre ellos están los *péptidos de bajo peso molecular*, de uso oral, que podrían ser una alternativa eficaz a los dicumarínicos en el futuro.

INHIBIDORES DE LA FUNCIÓN PLAQUETARIA O ANTIAGREGANTES

Las plaquetas han sido objeto de numerosas estrategias terapéuticas al demostrarse su importante contribución al desarrollo de la arteriosclerosis y complicaciones trombóticas.

Activación Plaquetaria

Son varios los factores implicados en la regulación de la formación del trombo plaquetario. Después de la lesión vascular, las plaquetas se adhieren al subendotelio expuesto a través del factor de von Willebrand que se une a la glicoproteína Ib (GPIb) de la membrana plaquetaria. Tras la adhesión y subsiguiente activación, secretan el contenido de sus gránulos produciéndose la *agregación plaquetaria*, que es un proceso metabólico en el que los agonistas liberados (la trombina o el ADP) se unen a sus receptores en la superficie de las plaquetas y las estimulan para que expongan sitios de unión para el fibrinógeno a través de la GPIIb/IIIa, causando, además, la activación de las plaquetas cercanas (20). Esta interacción, fibrinógeno-GPIIb/IIIa, intervendría en el establecimiento de interacciones entre las plaquetas, y es muy importante en favorecer el crecimiento del trombo.

Además, la membrana modificada de las plaquetas activadas se expone como superficie donde tiene lugar el proceso de la coagulación, generándose trombina como resultado final que es, a su vez, un poderoso activador de las plaquetas.

Por último, otro importante factor en la formación del coágulo es la producción de tromboxano A₂ (TXA₂) por las plaquetas, resultante del metabolismo del ácido araquidónico, un potente vasoconstrictor y agonista plaquetario. Los inhibidores de la función plaquetaria inhiben o bloquean alguno o varios de los mecanismos antes descritos, denominándose genéricamente como *antiagregantes* por asociarse los problemas trombóticos, sobre todo, con la capacidad agregante de las plaquetas. Se emplean para prevenir la trombosis arterial y modificar el curso natural de la arteriosclerosis pero no son efectivos en la prevención de la trombosis venosa.

Las peculiaridades de cada fármaco predeterminan dos usos clínicos bien diferenciados: el ambulatorio (antiagregantes orales) y el hospitalario (antiagregantes inyectables).

1. ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO (AAS)

Es sin duda el *fármaco antiagregante de referencia* y el único disponible durante muchos años. Actualmente sigue siendo el fármaco de elección para muchas indicaciones y el más barato.

Su mecanismo de acción antitrombótico se basa en la inhibición, relativamente selectiva, de la enzima ciclooxigenasa-1 plaquetaria (COX-1), con lo cual se inhibe la síntesis de TXA₂ y se bloquea la agregación plaquetaria. También inhibe esta enzima en otros tejidos, dando como resultado la inhibición de la síntesis de prostaciclina o prostaglandina I₂ (PGI₂), con propiedades antiagregantes y vasodilatadoras.

El tema de la dosis óptima en las diferentes situaciones clínicas es todavía objeto de debate (18). Las conclusiones sacadas hasta ahora son que el efecto antitrombótico (inhibición de la COX-1 plaquetaria) no parece estar en relación con la dosis, no habiéndose encontrado diferencias con dosis que van de 30 a 1300 mg/d. En contraste, la toxicidad gastrointestinal sí parece dosis dependiente y relacionada con la inhibición de la COX-1 (inhibición síntesis de PGI₂) en las células de la mucosa gastrointestinal, por esta razón, debemos usar la mínima dosis eficaz en cada situación y administrar el AAS una vez al día (21).

El AAS es rápidamente absorbido en el estómago e intestino superior, alcanzando niveles plasmáticos óptimos después de 30-40 min. de su ingestión, e inhibiendo la función plaquetaria tras 1 h de su administración; este efecto permanece aproximadamente 10 días, ya que la inhibición de la COX-1 es de forma irreversible.

A) INDICACIONES

El ácido acetil salicílico (AAS) ha demostrado su eficacia en la prevención de las complicaciones trombóticas fatales y no fatales de la aterosclerosis en las siguientes condiciones:

- 1. Angina estable, inestable o IAM anterior:** reduce la incidencia de IAM y muerte súbita con dosis diarias de 75 mg (dosis mínima eficaz) (18, 21).
- 2. IAM:** es eficaz en reducir la mortalidad vascular, el reinfarto y el ACV a dosis de 160 mg/d y debe administrarse dentro de las primeras 24 h de aparición de los síntomas de un sospechado IAM (21).
- 3. ACV isquémico agudo:** 160 mg/d de AAS es la dosis recomendada para pacientes con un ACV isquémico agudo que, por diversas razones, no van a recibir tratamiento trombolítico, heparina intravenosa o anticoagulación oral. Su eficacia es óptima si se da dentro de las 48 h de aparición de los síntomas (22).
- 4. Isquemia cerebral transitoria o ACV isquémico:** es eficaz en la prevención secundaria de eventos vasculares en pacientes con isquemia cerebral transitoria o ACV previo de origen atero-

trombótico (no cardioembólico) a una dosis de 50 mg/d. Otras alternativas son clopidogrel, ticlopidina o AAS+dipiridamol (22).

No hay estudios que recomienden qué hacer en caso de episodios recurrentes de isquemia cerebral estando en tratamiento con AAS; muchos neurólogos seleccionan otro antiagregante, otros aumentan la dosis de AAS y otros inician anticoagulación oral.

5. **Fibrilación auricular:** el AAS es menos eficaz que los anticoagulantes orales en reducir el riesgo de ACV pero, en pacientes con contraindicación a éstos o en los que el riesgo de ACV es bajo, están indicadas dosis de AAS de 325 mg/d (5, 21).
6. **Prótesis valvulares:** pacientes con episodios tromboembólicos a pesar de adecuada anticoagulación o con alto riesgo de trombosis, deben de asociar AAS a su tratamiento (80-100 mg/d).
7. **Cirugía coronaria (by-pass):** dosis de 75-100 mg/d reducen el riesgo de oclusión.
8. **Prevención primaria:** se desaconseja el uso de AAS en esta situación; una posible excepción serían pacientes >50 años, hipertensos o con algún otro factor de riesgo coronario (dosis de 75 mg/d) (7, 18).

B) EFECTOS ADVERSOS

Los efectos secundarios más importantes del AAS están relacionados con su acción inhibitoria en la síntesis de prostaglandinas. Un aumento en la incidencia de sangrado intestinal se asocia con las mayores dosis (>325 mg/d), aunque manifestaciones de intolerancia gástrica pueden ocurrir con dosis menores. No obstante, puede haber un grave sangrado a nivel gastrointestinal con dosis bajas (30-50 mg/d) si existen lesiones previas de la mucosa gástrica, uso concomitante de AINEs o infección por *Helicobacter pylori* (21).

El riesgo de ACV hemorrágico es pequeño (<1% por año) pero es decisivo en la toma de decisiones en prevención primaria. En general, es poco frecuente observar sangrados graves, a no ser que coexistan otros problemas de la coagulación o de la hemostasia primaria.

Otros efectos adversos (reacciones cutáneas o de hipersensibilidad) son menos frecuentes y graves.

2. DIPIRIDAMOL

Es un antiagregante oral que ejerce su acción bloqueando la enzima encargada de la degradación del AMPc con lo cual aumentan sus niveles en las plaquetas, haciéndolas refractarias a su activación. Aunque recientemente estaba en desuso y su eficacia ha sido cuestionada, se está volviendo a valorar, asociado a AAS, en la prevención del ACV en pacientes con enfermedad cerebrovascular (episodios de isquemia cerebral

transitoria o ACV isquémico), de tal forma que es una alternativa válida en esta situación, a las siguiente dosis: 25 mg AAS + 200 mg dipiridamol cada 12 horas (22).

3. TICLOPIDINA Y CLOPIDOGREL

Son 2 tienopiridinas estructuralmente relacionadas que inhiben la agregación plaquetaria inducida por ADP bloqueando de forma irreversible su receptor en las plaquetas. Requieren ser metabolizadas por el hígado para producir metabolitos activos, que son los que ejercen la acción antiplaquetaria (21, 23).

Se requiere de 3-5 días para que se detecte su efecto inhibitor plaquetario, y este efecto persiste en torno a 10 días después de su retirada (20).

Ambos fármacos son una alternativa al AAS en la mayoría de las indicaciones cuando éste ha fracasado o está contraindicado, sobre todo en el ámbito de la prevención secundaria de eventos isquémicos atero-trombóticos.

– La **ticlopidina** es eficaz a dosis de 250 mg 2 veces al día (en comida y cena) y tiene limitado su uso actualmente por sus efectos secundarios, lo cual requiere una estrecha vigilancia clínica y controles hemáticos en los primeros meses de tratamiento. Dichos efectos adversos, si bien no muy frecuentes, sí son muy graves y entre ellos se encuentran: neutropenia (2%, severa 0.8%), trombocitopenia, anemia aplásica severa y púrpura trombótica trombocitopénica (21, 23). Es más cara que el AAS y asociada a él es eficaz para prevenir la trombosis en pacientes con colocación de stent coronarios, aunque está siendo reemplazada por el clopidogrel.

En resumen, ya que las ventajas de la ticlopidina sobre el AAS son pequeñas y presenta serios efectos colaterales, la decisión de usarla debe de ser muy cuidadosamente valorada.

– El **clopidogrel** difiere de la ticlopidina en su mayor potencia, acción más prolongada, eficacia similar y mejor tolerancia. Con respecto al AAS demuestra eficacia ligeramente superior (o similar) cuando se valoró en pacientes con ACV o IAM reciente y enfermedad arterial periférica (21), disminuyendo el riesgo de infartos isquémicos o muerte vascular. Además, parece tener un buen perfil de seguridad, con escasos efectos secundarios (dispepsia, diarrea, erupción cutánea, sangrado, neutropenia y trombocitopenia). Pero se necesita mucha más experiencia para establecer su papel como antiplaquetario. Se administra a dosis de 75 mg/d (la toma con alimentos no afecta su absorción).

En resumen, se prefiere el uso de clopidogrel como sustituto del AAS y de la ticlopidina, aunque ha sido introducido más recientemente y aún existe poca experiencia en su uso. También es la opción más cara.

4. INHIBIDORES DE LA GLUCOPROTEÍNA IIb/IIIa

Como ya hemos comentado, la GP IIb/IIIa es un receptor proteico de la membrana plaquetaria que, tras su activación, expone sitios de unión principalmente para el fibrinógeno e interviene de forma importante en el establecimiento de interacciones entre las plaquetas, favoreciendo así la extensión del trombo.

Ya que los antiagregantes plaquetarios existentes son de limitada eficacia en ciertas situaciones muy trombogénicas y sólo inhiben ciertas vías de activación de las plaquetas, en los últimos años se están desarrollando agentes antiplaquetarios que tienen como objetivo bloquear este receptor.

Actualmente existen 3 inhibidores de la GP IIb/IIIa que son eficaces en clínica: **abciximab, tirofiban e eptifibatida**. Son de uso hospitalario y se utilizan sobre todo en los pacientes con síndromes coronarios agudos (angina inestable e IAM sin onda Q) vayan o no a ser sometidos a procedimientos de intervención coronaria percutánea (angioplastia, aterectomía o colocación de stent) y en la prevención de la trombosis tras estas intervenciones en otro tipo de pacientes coronarios (23, 24).

Su administración es por vía endovenosa, en combinación con AAS y heparina.

Se están investigando otros usos y se están llevando a cabo ensayos clínicos con otros inhibidores de la GP IIb/IIIa de uso oral, con resultados poco alentadores hasta el momento.

BIBLIOGRAFÍA BÁSICA RECOMENDADA EN CASTELLANO

- * Castillo R, Ordinas A. Trombosis e hipercoagulabilidad. Terapéutica antitrombótica. En: *Hematología Clínica*. 3ª ed. Madrid: Ed. Mosby-Doyma Libros, 1994; 549-564.

BIBLIOGRAFÍA

- Hirs J, Dalen JE, Anderson D et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 1998; 114 (suppl 5): 445-469.
- Clagget GP, Anderson FA, Geerts WH et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 1998; 114 (suppl 5): 531-560.
- Hyers TM, Agnelli G, Hull RD et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 1998; 114 (suppl 5): 561-578.
- Weitz JI. Treatment of venous thromboembolism. 41rd Annual Meeting of The American Society of Hematology. New Orleans, Louisiana 1999. Dec 3-7.
- Laupacis A, Albers GW, Dalen JE, Dunn MI, Jacobson AK, Singer DC. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 1998; 114 (suppl 5): 579-589.
- Salem DN, Levine HJ, Pauker SE, Eckman MH, Daudelin DH. Antithrombotic therapy in valvular heart disease. *Chest* 1998; 114 (suppl 5): 590-601.
- Cairns JA, Theroux P, Lewis HD, Ezekowitz MD, Meade TW, Sutton GC. Antithrombotic agents in coronary artery disease. *Chest* 1998; 114 (suppl 5): 611-633.
- Stein PD, Alpert JS, Dalen JE, Horstkotte D, Turpie AG. Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves. *Chest* 1998; 114 (suppl 5): 602-610.
- Hirs J, Warkentin TE, Raschke R, Granger CB, Ohman EM, Dalen JE. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 1998; 114 (suppl 5): 489-510.
- Bates SM, Hirsh J. Treatment of venous thromboembolism. XVIIth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Washington, 1999. Aug 14-21.
- Weitz JI. Low-molecular-weight heparins (review). *N Engl J Med* 1997; 337: 688-698.
- Treatment of acute ischemic stroke (editorial). *N Engl J Med* 2000; 343: 710-719.
- Ginsberg JS. Thromboembolism and pregnancy. *Thromb Haemost* 1999; 82(2): 620-625.
- Heilmann L, Schneider DM, von Tempelhoff GF. Antithrombotic therapy in high-risk pregnancy. *Hematol Oncol Clin N Am* 2000; 14 (5): 1133-1150.
- Sanson BJ, Lensing AWA, Prins MH et al. Safety of low-molecular-weight heparin in pregnancy: a systematic review. *Thromb Haemost* 1999; 81:668-672.
- Eldor A. The treatment of thrombosis during pregnancy. 41rd Annual Meeting of The American Society of Hematology. New Orleans, Louisiana 1999. Dec 3-7.
- Aznar J, Rodríguez-Pinto C. Trombofilia en obstetricia y ginecología. XVI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH). Bilbao 2000. Oct 26-28.
- Irún G, Grau E. Nuevos fármacos antitrombóticos. XVI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH). Bilbao 2000. Oct 26-28.
- Bounameaux H. Integrating pharmacologic and mechanical prophylaxis of venous thromboembolism. XVII th Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Washington, 1999. Aug 14-21.
- Leung L, Bennett JS, Schwartz B. New antithrombotic agents. 40rd Annual Meeting of The American Society of Hematology. Miami Beach, Florida 1998. Dec 4-8.
- Patrono C, Collers BS, Dalen JE et al. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness and side effects. *Chest* 1998; 114 (suppl 5): 470-488.
- Albers GW, Easton JD, Sacco RL, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke. *Chest* 1998; 114 (suppl 5): 683-698.
- Hirsh J, Weitz JI. New antithrombotic agents. *Lancet* 1999; 353: 1431-1436.
- Weitz JI, Hirs J. New antithrombotic agents. *Chest* 1998; 114 (suppl 5): 715-727.