

Mecanismo de acción de los fármacos antitrombóticos

Dabit Arzamendi, Xavier Freixa, Maria Puig y Magda Heras

Servicio de Cardiología. Hospital Clínic. IDIBAPS. Barcelona. España.

Los fármacos antiplaquetarios y anticoagulantes desempeñan un papel fundamental en el tratamiento de los síndromes coronarios agudos, ya que la trombosis coronaria es el proceso que los desencadena. A su vez, el intervencionismo coronario percutáneo, el tratamiento de elección en un gran porcentaje de pacientes con este síndrome, supone también un potente estímulo para la activación de las plaquetas y de la coagulación.

En este artículo se describe brevemente la activación y agregación plaquetarias y la activación de la coagulación. También se analizan los fármacos antitrombóticos utilizados en el intervencionismo coronario percutáneo y se describen sus mecanismos de acción, dosis, indicaciones y efectos secundarios, en pacientes con cardiopatía estable e inestable.

Palabras clave: *Aspirina. Ticlopidina. Clopidogrel. Antagonistas de los receptores de la glucoproteína IIb/IIIa. Heparina. Bivalirudina.*

Mechanism of Action of Antithrombotic Drugs

Since acute coronary syndrome results from coronary thrombosis, antiplatelet and anticoagulant drugs play a fundamental role in its treatment. Moreover, percutaneous coronary intervention, the preferred form of treatment in a large percentage of patients with this syndrome, is also a potent stimulator of platelet activation and blood coagulation. In this article, the mechanisms of platelet adhesion and aggregation and of blood coagulation are reviewed briefly. In addition, there is also a review of the antithrombotic drugs used in percutaneous coronary intervention, which includes their mechanisms of action, dosages, indications, and side-effects in patients with both stable and unstable coronary artery disease.

Key words: *Aspirin. Ticlopidine. Clopidogrel. Glycoprotein IIb/IIIa antagonist. Heparin. Bivalirudin.*

INTRODUCCIÓN

La lesión aterosclerótica vascular daña las tres capas arteriales, aunque la pérdida de la función endotelial es el paso fundamental para el inicio de la trombosis vascular. El endotelio sano tiene propiedades antiagregantes y vasodilatadoras que aseguran una circulación fluida de la sangre por el interior de los vasos.

Cuando se rompe una placa de ateroma se produce inmediatamente la adhesión de plaquetas, que va seguida de su agregación y cuya función es sellar la falta de continuidad del vaso, pero el conjunto de reacciones que se desarrollan conduce no sólo a la activación plaquetaria, sino también a la activación de la coagulación. Además, las plaquetas activadas segregan factores que producen vasoconstricción, que no puede ser contrarrestada por la dilatación dependiente del endotelio propia del endotelio sano.

La trombina desempeña un papel central en la formación del coágulo, ya que es el nexo de unión entre

la activación plaquetaria y la activación de la coagulación. Además, su acción sobre el fibrinógeno, transformándolo en fibrina, da estabilidad al coágulo.

El tratamiento percutáneo de las lesiones ateroscleróticas coronarias con angioplastia o, actualmente con la colocación de *stents* intracoronarios, exacerba no sólo la trombosis intracoronaria, sino también la reestenosis coronaria sobre las lesiones tratadas. Este fenómeno aparece por los factores de crecimiento liberados por las plaquetas en la pared vascular, además de la liberación de endotelina y angiotensina II, que penetran en las células musculares lisas de la capa media arterial y promueven el crecimiento de células musculares lisas y fibroblastos. El resultado es la hiperplasia de la íntima y la consiguiente reestenosis.

En los próximos párrafos vamos a describir con mayor detalle la activación plaquetaria y la coagulación, para reparar luego los fármacos que son útiles para bloquear o modular estos fenómenos en el contexto del intervencionismo coronario (tablas 1 y 2).

Adhesión y agregación plaquetaria

La adhesión plaquetaria, la activación y la agregación son el primer paso del proceso hemostático que

Correspondencia: Dra. M. Heras.
Servicio de Cardiología. Hospital Clínic. IDIBAPS.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: mheras@clinic.ub.es

TABLA 1. Fármacos antiagregantes utilizados en el intervencionismo coronario

Fármaco	Mecanismo de acción	Efectos secundarios
Aspirina	Inactiva la ciclooxigenasa e inhibe la formación de tromboxano A ₂	Sangrado gastrointestinal
Ticlopidina	Bloquea el receptor del ADP. Inhibe la agregación inducida por ADP	Neutropenia Púrpura trombocitopénica
Clopidogrel	Bloquea el receptor del ADP Inhibe la agregación inducida por ADP	Sangrado Menor incidencia de neutrocitopenia y púrpura que ticlopidina
Abciximab	Anticuerpo monoclonal Bloquea el receptor de glucoproteína IIb/IIIa	Sangrado Trombocitopenia
Eptifibatida	Molécula peptídica Bloquea el receptor de glucoproteína IIb/IIIa	Sangrado Trombocitopenia
Tirofiban	Molécula no peptídica Bloquea el receptor de glucoproteína IIb/IIIa	Sangrado Trombocitopenia

ADP: adenosindifosfato.

TABLA 2. Fármacos anticoagulantes utilizados en el intervencionismo coronario

Fármaco	Mecanismo de acción	Efectos secundarios
Heparina no fraccionada (HNF)	Inhibición de los factores IIa y Xa a través de la activación de la antitrombina	Sangrado Trombocitopenia, con o sin trombosis Osteoporosis
Heparina de bajo peso molecular (HBPM)	Inhibición de factores Xa y IIa a través de la activación de la antitrombina	Sangrado Menos trombocitopenia Menos osteoporosis que HNF
Bivalirudina	Inhibidor sintético de la trombina	Sangrado

se desencadena como reacción al daño endotelial de la pared vascular. En este proceso, las plaquetas se agregan para formar el tapón hemostático primario.

El endotelio dañado libera factor de von Willebrand sintetizado por las células endoteliales sobre el cual se adhieren las plaquetas. Simultáneamente, el colágeno del subendotelio expuesto a la circulación actúa como el segundo factor adherente para las plaquetas. En condiciones de alta velocidad de cizallamiento, como es el daño arterial, el factor de von Willebrand ancla las plaquetas al subendotelio; una parte de la molécula de von Willebrand se une al receptor específico de la plaqueta (GP Ib/IX), mientras que la otra parte se une al colágeno del subendotelio. Así pues, el factor de von Willebrand sirve de puente entre la plaqueta y el subendotelio. Las plaquetas también pueden unirse directamente al colágeno a través de su receptor específico (GP VI)¹. Además, las plaquetas se activan también por agonistas solubles, como el adenosindifosfato (ADP), la trombina y el tromboxano A₂.

La activación de las plaquetas produce su desgranulación liberando ADP y serotonina, entre otros productos; simultáneamente, se producen cambios en la conformación de la glucoproteína IIb/IIIa (GP IIb/IIIa), que es el receptor del fibrinógeno. Finalmente, el fibrinógeno se une a las plaquetas y da estabilidad al coágulo².

Factor tisular y activación de la coagulación

Cuando hay daño endotelial se libera factor tisular (FT) de la célula endotelial lesionada, aunque parte del FT puede provenir de los macrófagos y de las células musculares lisas (en la placa aterosclerótica). El FT, a través de la vía extrínseca, inicia el proceso de la coagulación mediante la activación del factor VII. Éste activa al factor X, el cual convierte a la protrombina en trombina. La trombina, que es uno de los más potentes agonistas de las plaquetas, las activa y, además, convierte el fibrinógeno en fibrina, lo que da estabilidad al trombo^{3,4} (fig. 1).

Debido a la estrecha interacción entre agregación plaquetaria y coagulación, se utiliza de forma regular la asociación de fármacos que bloquean ambos fenómenos.

TRATAMIENTO ANTIPLAQUETARIO

Los fármacos antiplaquetarios utilizados en el intervencionismo coronario se describen en la tabla 1.

Aspirina

Mecanismo de acción

El ácido araquidónico se libera de las membranas fosfolipídicas por la acción de la fosfolipasa A₂ que se

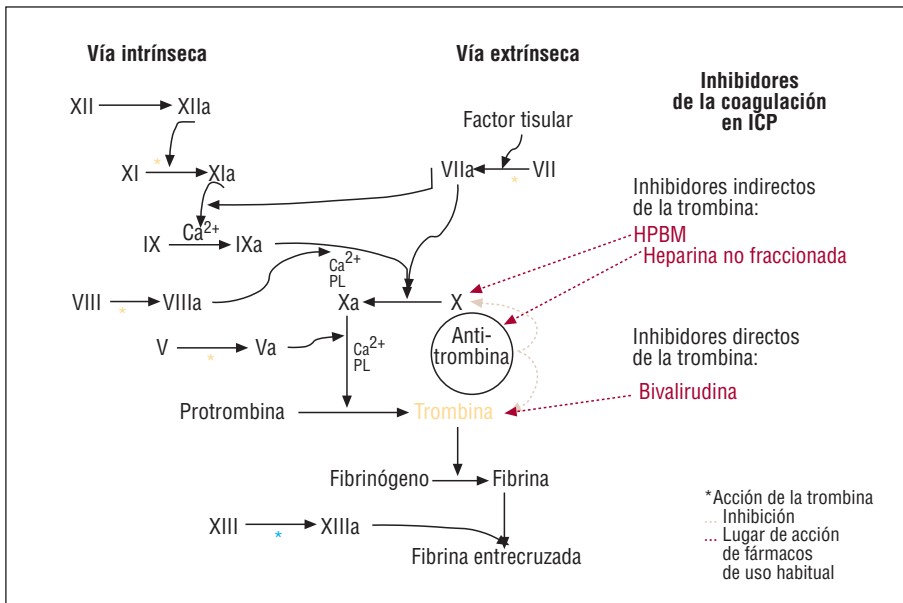


Fig. 1. Vías de activación de la coagulación con los fármacos que la inhiben y que se utilizan en el intervencionismo coronario. HPBM: heparina de bajo peso molecular; ICP: intervencionismo coronario percutáneo.

activa por diversos estímulos. El ácido araquidónico se puede convertir en múltiples prostanoides, entre los que destacan el tromboxano A₂ y la prostaciclina, tras la activación de las enzimas ciclooxigenasa-1 (COX-1) y ciclooxigenasa-2 (COX-2) (fig. 2).

La aspirina inhibe de forma irreversible la ciclooxigenasa, a través de su difusión en el canal de la COX, que conecta la membrana celular con la bolsa catalítica de la enzima. La aspirina se une al residuo de arginina-120 (el punto de unión de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos) y acetila una serina (serina 529 para la COX-1 y serina 516 para COX-2) que está en la parte más estrecha del canal, evitando así que la COX pueda alcanzar el sitio catalítico de la enzima. Para la inactivación de la COX-2 (efecto antiinflamatorio) se necesitan dosis más elevadas de aspirina, mientras que la COX-1 se puede inhibir con dosis de 30 mg⁵.

La inhibición de la COX-1 en la plaqueta previene la formación de tromboxano A₂, que es un potente agonista plaquetario e induce la secreción de los gránulos de la plaqueta y su agregación⁶.

Farmacocinética

La aspirina se absorbe rápidamente en el estómago y el intestino delgado, por difusión pasiva, convirtiéndose en ácido salicílico tras la hidrolización por esterasas. La concentración plasmática máxima se alcanza a los 30 min y la biodisponibilidad de la aspirina por vía oral es del 50%, aunque ambas disminuyen significativamente si el producto tiene protección entérica o está microencapsulado. La vida media plasmática de la aspirina es de 20 min.

La aspirina inhibe la COX-1 de las plaquetas en la circulación portal, que tiene concentraciones de aspiri-

na más elevadas que la circulación sistémica. Este efecto irreversible sólo puede modificarse con la generación de nuevas plaquetas. Por este mecanismo de acción, a pesar de tener una vida media muy corta, basta con una administración de aspirina al día⁷.

Dosis

En cardiopatía isquémica se ha demostrado la eficacia de dosis bajas de aspirina (80-350 mg/24 h). La administración de la menor dosis eficaz (75-100 mg/24 h) es la mejor estrategia para reducir los efectos secundarios. Es mejor administrar el fármaco diariamente, ya que en días alternos puede ser menos eficaz debido a una gran variabilidad individual en la producción de nuevas plaquetas.

Indicaciones y contraindicaciones

Las dosis bajas de aspirina están indicadas en el tratamiento de la angina estable, los síndromes coronarios agudos, en el intervencionismo coronario percutáneo asociado con otros fármacos antiplaquetarios, la cirugía de revascularización coronaria y la prevención primaria (grupos de alto riesgo) y secundaria^{8,9}.

La aspirina está contraindicada en pacientes con hemorragia gastrointestinal, ya que la inhibición de la COX-1 reduce la prostaciclina y su protección sobre la mucosa gástrica, y también en los pacientes alérgicos.

Interacciones y resistencia

Tanto el ibuprofeno como el naproxeno pueden interferir con dosis bajas de aspirina, ya que evitan la acetilación irreversible de la COX-1; este fenómeno no

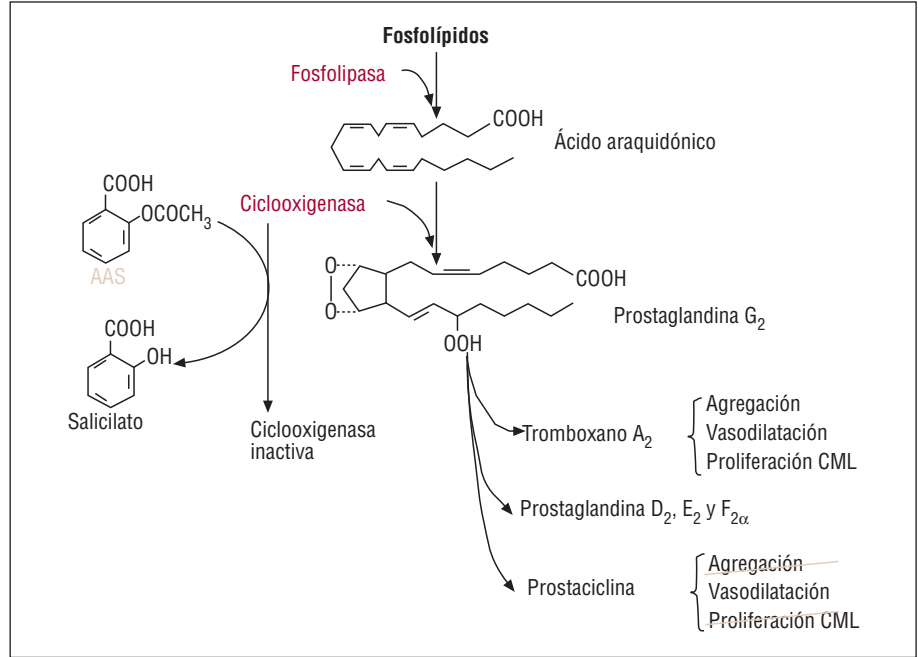


Fig. 2. Formación de tromboxano y otros prostanooides y su inhibición por aspirina. AAS: ácido acetilsalicílico. CML: células musculares lisas.

se observa con los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (coxib) o el diclofenaco, que tiene mayor selectividad por la COX-2¹⁰.

El término resistencia a la aspirina debería abandonarse y en su lugar utilizar el de pacientes «no respondedores». La falta de respuesta a la aspirina debería evaluarse por la supresión de tromboxano A₂ mediante la determinación de la concentración de tromboxano B₂ en el suero. Con esta metodología, el problema se detecta solamente en una proporción muy baja de pacientes (1-2%) tratados con dosis bajas de aspirina y puede indicar falta de cumplimiento del tratamiento o bien interacciones con inhibidores de la COX-1, como el ibuprofeno o el naproxeno. Sin embargo, el porcentaje de pacientes «no respondedores» es mucho más alto cuando se utilizan métodos con una marcada variabilidad interindividual, como el efecto de la aspirina sobre la agregación plaquetaria u otras pruebas funcionales, sin que por el momento esté definida la relevancia de los resultados de estas pruebas funcionales *in vivo*¹¹⁻¹³.

Ticlopidina

Mecanismo de acción

La ticlopidina es una tiorpiridina que, al igual que el clopidogrel, inhibe la agregación plaquetaria inducida por el ADP y bloquea de forma selectiva e irreversible su receptor en la superficie de la plaqueta. Uno de los efectos de esta inhibición es evitar la activación del receptor de la GP IIb/IIIa, que representa el paso final de la agregación plaquetaria.

Farmacocinética

La farmacocinética no es lineal y tiene un aclaramiento reducido con dosis repetidas. Se metaboliza en el hígado y se excreta por el riñón. Con una administración continua, su vida media es de 4-5 días.

Dosis

Los pacientes en los que se implantará un *stent* intracoronario deben recibir la ticlopidina 3 días antes; alternativamente pueden tomar una dosis de carga de 500 mg. La dosis de mantenimiento es de 250 mg/12 h.

Efectos secundarios

La ticlopidina causa neutropenia en el 2,4% de los pacientes y púrpura trombocitopénica, que es la complicación vital más grave, en el 0,01%. Además, puede provocar toxicidad hepática, diarrea y sangrados menores, todos ellos reversibles.

Indicaciones

Está indicado en el tratamiento de los pacientes con *stent* asociado con la aspirina. La recomendación es de clase I A⁹.

Clopidogrel

Mecanismo de acción

Su mecanismo de acción es idéntico al de la ticlopidina. El clopidogrel inhibe selectivamente el receptor

P2Y₁₂, que es uno de los receptores plaquetarios de ADP. Estos receptores tienen 7 dominios transmembrana y están acoplados a proteínas G inhibitorias¹⁴. A través de la unión selectiva al receptor P2Y₁₂, el clopidogrel antagoniza la inhibición inducida por el ADP de la actividad de la adenilciclasa, que resulta en un incremento de adenosinmonofosfato cíclico (AMPC)^{15,16}. Estos valores elevados de AMPC causan un estado refractario de la plaqueta y evitan los cambios conformacionales de los receptores GP IIb/IIIa, obviando la agregación plaquetaria. Así pues, el clopidogrel interfiere con las vías de señalización intraplaquetaria que conduce a la activación de la GP IIb/IIIa

Farmacocinética

El clopidogrel es un producto inactivo *in vitro* que se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal alto y se oxida en el hígado, vía CYP3A4, convirtiéndose en el metabolito activo. La acción antiplaquetaria se observa a las pocas horas de la toma oral de una sola dosis, pero una inhibición constante y estable se alcanza a los 8 días de administración de 75 mg/día. Una dosis de carga de 600 mg inhibe casi completamente la agregación plaquetaria unas 2 h, mientras que con una carga de 300 mg se necesitan de 24 a 48 h para obtener el mismo grado de inhibición de la agregación¹⁷. El clopidogrel se elimina por las heces y la orina. La biodisponibilidad de clopidogrel no se modifica con la administración simultánea de atenolol, nifedipino y digoxina, entre otros. La administración simultánea con heparina y aspirina no prolongó el tiempo de sangría en individuos sanos^{18,19}. Cuando se suspende la administración de clopidogrel, su efecto tarda unos 5 días en desaparecer.

Dosis

Los pacientes que van a ser tratados con un *stent* intracoronario deben recibir una dosis de carga de 600 o 300 mg, dependiendo de si se administra 2 h antes o 24 h antes del intervencionismo percutáneo. La dosis de mantenimiento es de 75 mg/día y debe asociarse siempre con dosis bajas de aspirina durante al menos un mes. Si el *stent* es recubierto, se recomienda que la asociación se mantenga durante al menos 9-12 meses, ya que se han descrito trombosis tardías con estos *stents*.

Efectos secundarios

El principal efecto secundario es la hemorragia pero, a diferencia de la ticlopidina, no produce neutropenia ni trombocitopenia. En pacientes que deben someterse a una cirugía mayor, como la revascularización coronaria, es recomendable suspender el clopidogrel 5 días antes para evitar un exceso de sangrado.

Indicaciones

En el intervencionismo coronario, está indicado en la prevención de la trombosis del *stent* intracoronario⁹. Asociado con la aspirina se administra también en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST²⁰, y hay datos recientes de su eficacia en el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST administrado conjuntamente con aspirina y fibrinolíticos²¹.

Resistencia

Al igual que con la aspirina, se ha descrito una falta de respuesta al clopidogrel, cuyo porcentaje es altamente variable dependiendo de la técnica utilizada para su medición. Datos de Gurbel et al²² demuestran que solamente en un 8% de los pacientes tratados con *stent* que recibieron 600 mg de clopidogrel fue posible detectar reactividad plaquetaria, mientras que este porcentaje aumentaba al 28% cuando los pacientes sólo habían recibido 300 mg de clopidogrel. La respuesta variable a la acción del clopidogrel, aparte de la dosis administrada, puede estar también en relación con problemas de absorción intestinal, conversión hepática en el citocromo CYP3A4, interacciones con otros fármacos, especialmente las estatinas, y con polimorfismos del receptor, entre otros²³.

Antagonistas de los receptores de la glucoproteína IIb/IIIa

Los antagonistas de estos receptores bloquean la vía final y común de la agregación plaquetaria. Hay tres tipos de fármacos: anticuerpos quiméricos murino-humanos (abciximab), péptidos sintéticos (eptifibatida) y formas no peptídicas sintéticas (peptidomiméticos) (tirofiban).

Abciximab

Mecanismo de acción

Tiene una gran afinidad por el receptor de la GP IIb/IIIa y también bloquea el receptor de la vitronectina, aunque el beneficio terapéutico de este último bloqueo es desconocido.

La máxima inhibición plaquetaria se alcanza a las 2 h de la administración del bolo y se recupera a las 12-24 h después de finalizar la infusión del fármaco. No obstante, el anticuerpo circula y se une a nuevas plaquetas hasta 14 días después de su administración. Para revertir su efecto es necesaria la transfusión de plaquetas.

Dosis

Se administra un bolo de 25 mg/kg seguido de una infusión de 0,125 µg/kg/min durante 12 h, que puede prolongarse hasta un máximo de 24 h.

Siempre debe asociarse con aspirina y heparina. La dosis de heparina recomendada es de 70 U/kg, con un máximo de 7.000 U, seguido de bolos de 20 U/kg para mantener un ACT de 200; el estudio EPILOG demostró que este régimen de heparina confería máximas seguridad y eficacia²⁴.

Efectos secundarios

Puede provocar trombocitopenia severa (< 20.000 plaquetas) en el 1% de los pacientes, por lo que debe hacerse de forma sistemática un recuento de plaquetas en las primeras horas del tratamiento. La readministración del tratamiento está contraindicada en pacientes que previamente han presentado trombocitopenia.

El otro efecto secundario es el sangrado, que se puede reducir ajustando la heparina; por lo tanto, está contraindicado en pacientes con riesgo hemorrágico elevado. También está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave. Debe prestarse una atención especial a los puntos de punción.

Indicaciones

El abciximab está indicado en el tratamiento de pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST de alto riesgo tratados con intervencionismo coronario con una recomendación de clase I C. En pacientes con angina estable en los que se realiza un intervencionismo coronario no ha demostrado ningún beneficio, aunque podría ser útil en algún subgrupo de pacientes con mayor riesgo, como los diabéticos, en lesiones muy complicadas con trombo o disección o fenómenos de *no reflow*; en estas circunstancias, la indicación es de clase IIa C.

En los pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST tratados con angioplastia primaria, el abciximab ha reducido el combinado de muerte, necesidad de revascularización del vaso tratado y otros eventos mayores a los 6 meses. Tiene una recomendación de clase IIa A⁹.

Eptifibatida

Mecanismo de acción

Es un heptapéptido cíclico sintético modelado a partir del veneno de serpiente barburina. Es un inhibidor altamente competitivo del receptor de la GP IIb/IIIa y tiene una vida media de 90-120 min. Se excreta por el riñón y el grado de antiagregación depende de la dosis del fármaco y de su concentración plasmática²⁵. La vida media corta es una ventaja en pacientes inestables que necesitan cirugía coronaria.

Dosis

Para el tratamiento de los síndromes coronarios agudos se administra un bolo de 180 µg/kg, seguido de

una infusión de 2 µg/kg/min hasta 72 h, aunque puede prolongarse hasta un máximo de 96 h. Si se realiza un intervencionismo coronario, se mantiene 18-24 h después de éste. En pacientes con intervencionismo electivo se administran 2 bolos de 180 µg/kg separados 10 min y se mantiene la misma infusión, en la dosis mencionada, durante 12-24 h. En pacientes con insuficiencia renal (filtrado glomerular < 50 ml/min o creatinina > 2 mg/dl) se administra la misma cantidad en bolo, pero se debe reducir la infusión a la mitad.

Siempre se administra asociado con aspirina y heparina en dosis que mantengan el tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) entre 50 y 70 s.

Efectos secundarios

Al igual que los otros compuestos, produce sangrado y debe tenerse especial cuidado en los puntos de punción; asimismo, está contraindicado en pacientes con elevado riesgo hemorrágico. El riesgo de trombocitopenia parece ser menor que con abciximab, aunque en el estudio PURSUIT se detectó un 0,3% de pacientes con plaquetas < 20.000/µl²⁶.

Indicaciones

Su administración está indicada en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST de alto riesgo que requieren tratamiento coronario percutáneo (clase I C)⁹, y en los pacientes remitidos para intervencionismo coronario de alto riesgo.

Tirofiban

Mecanismo de acción

Es un peptidomimético no peptídico con una afinidad por el receptor intermedia y un potente antagonista de la unión del fibrinógeno a la GP IIb/IIIa.

Tiene también una vida media de 2 h y se excreta predominantemente por vía renal, y una pequeña proporción por las heces²⁷.

Dosis

Se administra en infusión a 2 velocidades diferentes: 0,4 µg/kg/min durante 30 min y luego a 0,1 µg/kg/min durante 48 h o hasta las 12-24 h postintervencionismo coronario. Estudios muy recientes han evaluado la eficacia de dosis más elevadas, aunque todavía no se han recomendado para el tratamiento habitual²⁸.

Se asocia siempre con aspirina y heparina en dosis que mantengan el aPTT entre 50 y 70 s.

En presencia de insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), se debe reducir la dosis.

Efectos secundarios

Al igual que los otros antagonistas de la GP II/IIIa, el sangrado es el principal efecto adverso de tirofiban

y la trombocitopenia ($< 50.000/\mu\text{l}$) se ha observado en el 0,3% de los pacientes.

Indicaciones

Está indicado en el tratamiento de los síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST de alto riesgo que sean tratados con intervencionismo coronario⁹.

TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE

Los fármacos anticoagulantes utilizados en el intervencionismo coronario se describen en la tabla 2.

Heparina no fraccionada

Mecanismo de acción

El efecto anticoagulante de la heparina se ejerce a través de la activación de la antitrombina, que luego inhibe a la trombina y al factor Xa, entre otros factores de la coagulación. Esta inactivación se realiza tras la formación de un complejo ternario en que la heparina, a través de un pentasacárido, se une a la antitrombina, y este complejo heparina-antitrombina se une finalmente a la trombina.

La heparina no fraccionada es un mucopolisacárido heterogéneo, lo que le confiere un efecto anticoagulante y unas propiedades farmacocinéticas muy complejas. Se une de forma no específica a proteínas plasmáticas, macrófagos y células endoteliales, por lo que el efecto anticoagulante varía ampliamente entre pacientes y es difícil de predecir, ya que parte de la heparina queda inactivada. También puede unirse a osteoblastos y osteoclastos y producir osteoporosis, así como al factor 4 plaquetario e inducir trombocitopenia (HIT). Además, en pacientes con procesos tromboembólicos, la cantidad de heparina que se une a las proteínas aumenta, por lo que se requieren a menudo dosis muy elevadas de heparina para obtener un efecto anticoagulante óptimo²⁹.

Dosis

La dosis habitual en el tratamiento de los síndromes coronarios agudos es un bolo de 5.000 U seguido de una infusión de 1.000 U/h en pacientes que pesan > 80 kg y 800 U/h en pacientes con peso < 80 kg, durante al menos 48 h. La dosis de mantenimiento se ajusta según el aPTT, que debe estar entre 50 y 70 s. Se debe realizar controles de aPTT a las 4-6, 12 y 24 h³⁰.

En pacientes en los que se realiza un intervencionismo coronario, el régimen habitual es 100 U/kg, con bolos adicionales ajustados al peso para mantener un ACT de 300 s. Si se utiliza concomitantemente un antagonista del receptor de la GP IIb/IIIa se debe redu-

cir la dosis a 70 U/kg y mantener el ACT en 200 s. La heparina se suspende inmediatamente después del procedimiento.

Efectos secundarios

El principal efecto secundario es la hemorragia, cuyo riesgo aumenta con diferentes enfermedades, como la endocarditis bacteriana, la hemofilia y las enfermedades hepáticas, gastrointestinales y del tracto urinario. Se debe tener especial cuidado en el control de la heparina asociada con el tratamiento fibrinolítico por el riesgo aumentado de hemorragia cerebral. La heparina puede producir HIT; este diagnóstico se establece después de unos días de tratamiento con heparina y la reducción de más del 50% del recuento de plaquetas. Habitualmente, el cuadro cede al suspender la heparina y es un problema transitorio. En ocasiones excepcionales se trata de un problema inmunitario en el que las inmunoglobulinas se unen a las plaquetas formando trombo, HIT tipo 2. Si se sospecha este problema, se debe retirar inmediatamente la heparina y se puede utilizar lepirudina como tratamiento de éste o un heparinoide³¹.

Indicaciones

La heparina está indicada en el tratamiento de todo el espectro de los síndromes coronarios agudos, asociada con la aspirina. También está indicada en el intervencionismo coronario y en los pacientes tratados con angioplastia primaria, con una recomendación clase I C⁹.

Heparina de bajo peso molecular

Mecanismo de acción

Son derivados de la heparina no fraccionada obtenidos mediante la degradación enzimática o química de ésta, y tienen un tamaño heterogéneo. La principal ventaja sobre la heparina no fraccionada estriba en su menor unión a proteínas, lo que les da un efecto anticoagulante más predecible; tienen también una vida media más larga y permite una administración cada 12 h. Se unen también a la antitrombina para ejercer su efecto anticoagulante y son mejores inhibidores del FX_a que la heparina no fraccionada³².

Dosis

Los 2 productos más utilizados en cardiopatía isquémica son la dalteparina y la enoxaparina. La dosis de dalteparina es 120 U/12 h por vía subcutánea y la de enoxaparina es 1 mg/kg/12 h también por vía subcutánea. Debido a su efecto anticoagulante más estable, el tratamiento no se controla. Ambas deben ajustarse (re-

ducir a mitad de dosis) en pacientes con insuficiencia renal, edad avanzada y coadministración con fármacos antiinflamatorios no esteroideos. Siempre se deben administrar asociadas con aspirina.

Efectos secundarios

Son muy similares a los de la heparina no fraccionada. No deben administrarse en pacientes que hayan tenido hemorragias severas previas, trombocitopenia inducida por heparina y en los que vayan a ser intervenidos con anestesia espinal.

Indicaciones

Su uso está bien establecido en el tratamiento médico de los síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST con una recomendación de clase I A. Aunque en diversos estudios se han administrado heparinas de bajo peso molecular asociadas con fibrinolíticos con excelentes resultados, el exceso de hemorragia cerebral que se observó en el ASSENT-3 Plus³³ en pacientes mayores de 75 años hace que no se pueda recomendar de forma sistemática la administración conjunta con fibrinolíticos y que se deban evitar en pacientes de edad avanzada. De momento no hay ninguna recomendación para utilizar la heparina de bajo peso molecular en la angioplastia primaria.

En pacientes remitidos directamente para intervencionismo percutáneo, las últimas guías de la Sociedad Europea de Cardiología recomiendan la utilización de heparina no fraccionada, a la espera de los resultados del estudio SYNERGY (todavía no publicado cuando se escribieron las guías). El estudio SYNERGY³⁴ demostró que en pacientes en los que se realiza un intervencionismo coronario no había diferencias en cuanto a eficacia entre la heparina no fraccionada y la enoxaparina, aunque los pacientes tratados con enoxaparina tuvieron un porcentaje superior de sangrados. Además, los pacientes tratados inicialmente con heparina no fraccionada que recibieron más tarde heparina de bajo peso molecular (o viceversa) tuvieron la mayor incidencia de complicaciones hemorrágicas¹². Si un paciente ha recibido heparina de bajo peso molecular entre 8 y 12 h antes del cateterismo, se recomienda seguir con el mismo tratamiento y administrar una dosis de 0,3 mg de enoxaparina para asegurar un buen efecto anticoagulante; si el tratamiento se ha administrado < 8 h, no es necesario administrar ningún suplemento³⁵.

Bivalirudina

Mecanismo de acción

Es un inhibidor directo de la trombina que bloquea la actividad catalítica de la enzima; tiene capacidad

para inhibir tanto la trombina soluble como la ligada al trombo, y su acción es totalmente independiente de la antitrombina III. Estas características la diferencian de la heparina. Tiene un efecto anticoagulante más predecible, ya que no se liga a otras proteínas plasmáticas. También se atenúa la activación plaquetaria debido al bloqueo de la actividad catalítica de la trombina³⁶.

Características farmacológicas

Es un análogo sintético de la hirudina que se une a la trombina en 2 puntos de su molécula (sitio activo y exocito 1) formando un complejo hirudina-trombina. En este complejo, la trombina rompe el enlace Arg-Pr de la porción aminoterminal de la bivalirudina, liberando la porción de bivalirudina dirigida contra el sitio activo de la trombina. Este mecanismo no se produce con la administración de hirudina que forma un complejo hirudina-trombina irreversible. Esta reversibilidad de la bivalirudina permite a la trombina participar en la hemostasia, y probablemente le confiere mayor seguridad, ya que se reducen los problemas hemorrágicos³⁷. La vida media plasmática es de 25 min; se aclara en gran parte por vía extrarrenal, aunque la dosis se debe ajustar en pacientes con insuficiencia renal.

Dosis

La dosis recomendada es un bolo de 0,75 mg/kg seguido de una infusión de 1,75 mg/kg/h hasta la finalización del procedimiento intracoronario; la infusión puede prolongarse hasta 4 h después de su finalización, si es clínicamente necesario.

En pacientes con insuficiencia renal leve-moderada (filtrado glomerular > 30 ml/h) se mantiene la misma dosis de bolo y se reduce la infusión a 1,4 mg/kg/h. Está contraindicado su uso en pacientes con filtrado glomerular < 30 ml/h. El efecto anticoagulante sólo se debe controlar en pacientes ancianos y en los que tienen una insuficiencia renal leve-moderada.

No hay interacciones con fármacos antiplaquetarios (aspirina, clopidogrel, antagonistas de los receptores de la GP IIb/IIIa). En pacientes previamente tratados con heparina se puede administrar a los 30 min de la suspensión de la heparina intravenosa o a las 8 h de la administración de heparina de bajo peso molecular por vía subcutánea.

Indicaciones

Está recomendado como anticoagulante en pacientes en los que se realiza un intervencionismo coronario percutáneo. Su indicación es de clase IIa, nivel de evidencia C⁹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lip GY, Blann A. Von Willebrand factor: a marker of endothelial dysfunction in vascular disorders? *Cardiovasc Res.* 1997;34:255-65.
2. Jurk K, Clemetson KJ, De Groot PG, Brodde MF, Steiner M, Savion N, et al. Thrombospondin-1 mediates platelet adhesion at high shear via glycoprotein Ib (GPIb): an alternative/backup mechanism to von Willebrand factor. *FASEB J.* 2003;17:1490-2.
3. Golino P, Ravera A, Ragni M, Cirillo P, Piro O, Chiariello M. Involvement of tissue factor pathway inhibitor in the coronary circulation of patients with acute coronary syndromes. *Circulation.* 2003;108:2864-9.
4. Steffel J, Luscher TF, Tanner FC. Tissue factor in cardiovascular diseases: molecular mechanisms and clinical implications. *Circulation.* 2006;113:722-31.
5. Patrono C, García Rodríguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med.* 2005;353:2373-83.
6. Behan MW, Storey RF. Antiplatelet therapy in cardiovascular disease. *Postgrad Med J.* 2004;80:155-64.
7. Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation.* 2000;101:1206-18.
8. López Bescós L, Arós Borau F, Lidon Corbi RM, Cequier Fillat A, Bueno H, Alonso JJ, et al. Actualización (2002) de las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología en angina inestable/infarto sin elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55:631-42.
9. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2005;26:804-47.
10. Loll PJ, Picot D, Garavito RM. The structural basis of aspirin activity inferred from the crystal structure of inactivated prostaglandin H2 synthase. *Nat Struct Biol.* 1995;2:637-43.
11. Patrono C. Aspirin resistance: definition, mechanisms and clinical read-outs. *J Thromb Haemost.* 2003;1:1710-3
12. Schneider DJ. On defining aspirin resistance. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:1710-1.
13. Tantry US, Bliden KP, Gurbel PA. Resistance to antiplatelet drugs: current status and future research. *Expert Opin Pharmacother.* 2005;6:2027-45.
14. Kunapuli SP, Daniel JL. P2 receptor subtypes in the cardiovascular system. *Biochem J.* 1998;336:513-23.
15. Mills DC, Puri R, Hu CJ, Minniti C, Grana G, Freedman MD, et al. Clopidogrel inhibits the binding of ADP analogues to the receptor mediating inhibition of platelet adenylate cyclase. *Arterioscler Thromb.* 1992;12:430-6.
16. Savi P, Laplace MC, Maffrand JP, Herbert JM. Binding of [3H]-2-methylthio ADP to rat platelets: effect of clopidogrel and ticlopidine. *J Pharmacol Exp Ther.* 1994;269:772-7.
17. Müller I, Seyfarth M, Rüdiger S, Wolf B, Pogatsa-Murray G, Schömig A, et al. Effect of a high loading dose of clopidogrel on platelet function in patients undergoing coronary stent placement. *Heart.* 2001;85:92-3.
18. Caplain H, D'Honneur G, Cariou R. Prolonged heparin administration during clopidogrel treatment in healthy subjects. *Semin Thromb Hemost.* 1999;25 Suppl 2:61-4.
19. Caplain H, Donat F, Gard C, Necciazi J. Pharmacokinetics of clopidogrel. *Semin Thromb Hemost.* 1992;25 Suppl 2:3-8.
20. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events 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.
21. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendón JL, Montalescot G, Theroux P. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med.* 2005;352:1179-89
22. Gurbel PA, Kevin P, Bliden KP, Hayes KM, Yoho JA, Herzog WR, et al. The Relation of dosing to clopidogrel responsiveness and the incidence of high post-treatment platelet aggregation in patients undergoing coronary stenting. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1392-6.
23. Lau W, Gurbel PA, Watkins PB, Neer CJ, Hopp AS, Carville DG, et al. Contribution of hepatic cytochrome P450 3A4 metabolic activity to the phenomenon of clopidogrel resistance. *Circulation.* 2004;109:166-71.
24. The EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med.* 1997;336:1689-97.
25. Scarborough RM. Development of eptifibatide. *Am Heart J.* 1999;138:1093-104.
26. The PURSUIT Trial Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 1998;339:436-43.
27. Collier BS. Anti-GPIIb/IIIa drugs: current strategies and future directions. *Thromb Haemost.* 2001;86:427-43.
28. Valgimigli M, Percoco G, Barbieri D, Ferrari F, Guardigli G, Parrinello G, et al. The additive value of tirofiban administered with the high-dose bolus in the prevention of ischemic complications during high-risk coronary angioplasty: the ADVANCE Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:14-9.
29. Hirsh J. Heparin. *N Engl J Med.* 1991;324:1565-74.
30. Granger CB, Hirsh J, Califf RM, Col J, White HD, Betriu A, et al. Activated Partial thromboplastin time and outcome after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results from the GUSTO-I Trial. *Circulation.* 1996;93:870-78.
31. Harenberg J, Jorg I, Fanyvesi T. Heparin-induced thrombocytopenia: pathophysiology and new treatment options. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2002;32:289-94.
32. Hirsh J. Current anticoagulant therapy: unmet clinical needs. *Thromb Res.* 2003;109:S1-S8.
33. The Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and safety of tecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet.* 2001;358:605-13.
34. Fergusson JJ, Califf RM, Antman EM, Cohen M, Grines CL, Godman S, et al. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA.* 2004;292:45-54.
35. Kereiakes DJ, Montalescot G, Antman EM, Cohen M, Darius H, Fergusson JJ, et al. Low-molecular-weight heparin therapy for non-ST-elevation acute coronary syndromes and during percutaneous coronary intervention: an expert consensus. *Am Heart J.* 2002;144:615-24.
36. Weitz JI, Bates SM. Acute coronary syndromes: a focus on thrombin. *J Invasive Cardiol.* 2002;14 Suppl B:2B-7.
37. Parry MA, Maraganore JM, Stone SR. Kinetic mechanism for the interaction of Hirulog with thrombin. *Biochemistry.* 1994;33:14807-14.