

SECCIÓN III

CAPÍTULO 22

FARMACOLOGÍA DE LA COAGULACIÓN SANGUÍNEA. ANTICOAGULANTES, ANTITROMBÓTICOS Y AGENTES TROMBOLÍTICOS

M.Valsecía

Hemostasia y trombosis

La **hemostasia** consiste en una serie de mecanismos destinados a detener la pérdida de sangre de los vasos sanguíneos dañados. La hemostasia tiene tres pasos principales:

1. Vasoconstricción
2. Adherencia o activación plaquetaria,
3. Formación de fibrina.

La activación plaquetaria y la formación de fibrina dan lugar a la formación del tapón hemostático que bloquea la salida de sangre y detiene la hemorragia.

La **trombosis** es la formación no deseada de un tapón hemostático o trombo en el interior de los vasos sanguíneos o el corazón. Es una situación patológica, generalmente asociada a enfermedades arteriales, éstasis de sangre en venas o en aurículas cardíacas. El **trombo** que se forma in vivo debe distinguirse del **coágulo sanguíneo**, que puede formarse en sangre estática in vitro. Un coágulo es amorfo y tiene una trama difusa de fibrina donde están atrapadas todas las células sanguíneas. El **trombo** posee una estructura distinta:

- Una **cabeza** blanca, firme, friable, que consta de plaquetas y leucocitos en una red de fibrina.

- Una **cola** roja, gelatinosa, con una composición semejante al coágulo sanguíneo.

El **trombo arterial**, generalmente asociado a la **ateroesclerosis**, tiene un gran componente de cabeza-leucocito-fibrina, su formación puede producir retraso o interrupción del flujo sanguíneo, con isquemia o muerte (infarto) del tejido afectado.

El **trombo venoso**, suele producirse en venas normales con flujo enlentecido, consta de una pequeña cabeza y una gran cola que corre en la dirección del flujo. Una parte del trombo puede romperse y formar un **émbolo** que si proviene de venas periféricas puede alojarse en pulmo-

nes y si proviene del corazón puede alojarse en el cerebro. En cualquier caso, bloquea los vasos sanguíneos y puede producir lesión del órgano que irrigan.

Coagulación sanguínea (formación de fibrina)

La sangre coagula por la transformación del fibrinógeno soluble en fibrina insoluble. Más de una docena de proteínas plasmáticas interactúan en cascada. La cascada de la coagulación es una cascada enzimática proteolítica, que consta de XIII componentes, los factores I-XIII.

-Los precursores inactivos son activados en serie, cada uno da lugar al factor siguiente.

-La última enzima, la **trombina**, derivada de la protrombina (II), convierte el fibrinógeno soluble (I) en una red insoluble de fibrina donde quedan atrapadas las células de la sangre formando el coágulo.

-Existen dos vías en la cascada:

Vía intrínseca: todos los elementos están presentes en la sangre.

Vía extrínseca: algunos elementos no se encuentran en la sangre.

-Las dos vías producen activación del factor **X**, el cual convierte la **protrombina en trombina**.

-El calcio y un fosfolípido con carga negativa son necesarios para los 3 pasos enzimáticos finales:

- a)Factor IX (v.intrínseca) sobre el X
- b)Factor VII (v.extrínseca) sobre el X
- c)Factor X sobre el II.

-Las plaquetas activadas aportan los fosfolípidos con carga negativa, al adherirse al lugar de la lesión, focalizando la formación de fibrina.

-La coagulación sanguínea está controlada por inhibidores enzimáticos como:

La **antitrombina III** que es una globulina α_2 , es uno de los inhibidores más importantes porque no solo neutraliza la trombina, sino todas las serinoproteasas de la cascada: Xa, IXa, XIa y XIIa. El cofactor II de la heparina, solo inhibe la trombina. El endotelio vascular libera heparan sulfato y heparina, los 2 son cofactores de la antitrombina III. La macroglobulina α_2 y la antitripsina α_2 son otros inhibidores que también actúan en este proceso. El inactivador de C1 del complemento también inhibe algunos factores de la coagulación y existen además, inhibidores de XIa y de Xa. Otro sistema que previene la coagulación no deseada es la proteína C, una enzima dependiente de la vitamina K plasmática, que se transforma en una serinoproteasa por acción de la trombina, en presencia de la **trombomodulina**. La proteína C activada inhibe la coagulación y estimula la fibrinólisis y es importante para la regulación de estos fenómenos.

Mecanismos anticoagulantes normales

Generalmente la activación plaquetaria y la coagulación no se producen en el interior de un vaso sanguíneo intacto. La trombosis no se produce en un endotelio vascular normal porque existen mecanismos que la previenen. La **prostaciclina** o prostaglandina I_2 (PGI_2), sintetizada por células endoteliales, inhibe la agregación plaquetaria. La **antitrombina** es una proteína plasmática que inhibe los factores IXa, Xa y la trombina. Los proteoglicanos **heparán sulfato** que se encuentran en la superficie endotelial son cofactores de la antitrombina. La **proteína C** activada, es una enzima plasmática, que en combinación con la proteína S (cofactor no enzimático Gla) degrada los factores Va y VIIIa disminuyendo la formación de trombina y factor X. La proteína C solo es activada por la trombina en presencia de trombomodulina (proteína de membrana de las células endoteliales). Del mismo modo que la antitrombina, la proteína C ejerce sus efectos anticoagulantes en endotelios intactos.

Tanto la vía intrínseca como extrínseca deben estar intactas para que se desarrolle una hemostasia adecuada.

El **tiempo de tromboplastina parcial** (PTT) mide la eficacia del sistema intrínseco y el **tiempo de protrombina** mide la eficacia del sistema extrínseco.

Fibrinólisis (trombolisis)

Cuando se activa el sistema de la coagulación intrínseco también se activa el sistema fibrinolítico o disolvente del coágulo por medio de diferentes mecanismos. El principal mecanismo se basa en la formación de **activadores del plasminógeno** a partir de enzimas precursoras que pueden provenir del endotelio o de células fagocíticas. El **plasminógeno** es una betaglobulina sérica que se deposita en las hebras de fibrina en el interior del trombo. Los activadores del plasminógeno difunden al trombo escinden la unión Arg-Val del plasminógeno y la transforman en **plasmina** (fibrinolisisina). La plasmina es similar a la tripsina, actúa sobre los enlaces Arg-Lys, digiriendo no solo la fibrina sino también el fibrinógeno y otras proteínas sanguíneas (factores II, V y VIII). El segundo mecanismo de la fibrinólisis involucra la activación de la **proteína C** por la trombina.

El sistema plasminógeno-plasmina en el plasma tiene su actividad rápidamente controlada, tanto en la inhibición de la plasmina como de la activación del plasminógeno, sin embargo en el trombo, el sistema plasminógeno-plasmina está destinado a tener una actividad reforzada y sostenida debido a que: la plasmina es activada cuando existe relación espacial próxima con uno de sus sustratos, la fibrina. La reacción parece, al menos inicialmente independiente de inhibidores plasmáticos (fig.1)

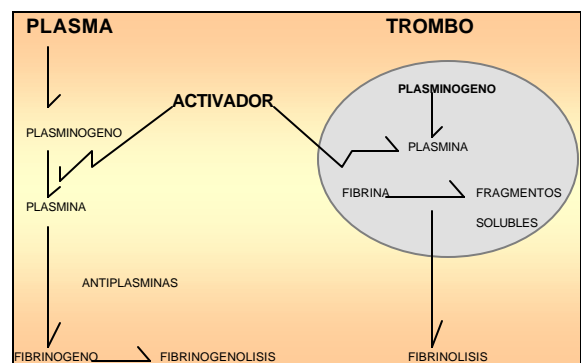


Fig. 1: Activación del plasminógeno en el plasma y en un trombo

El plasminógeno existiría en una forma bifásica. En los trombos, el activador del plasminógeno activa al plasminógeno y produce una fibrinólisis selectiva, independientemente de lo que acontece en el plasma.

En el plasma, debido a la presencia de inhibidores o a una menor cantidad de activador de plasminógeno se produce una activación menor o lenta del plasminógeno evitando signos de proteólisis en plasma.

En circunstancias normales el activador es liberado temporalmente a la circulación y e-fuerza la capacidad de disolver coágulos al activar el plasminógeno sin provocar en plasma las consecuencias de una proteólisis generalizada. La disolución del trombo preformado o del depósito de fibrina es lenta, ya que el activador debe difundir hacia el coágulo o ser absorbido y producir la lisis progresivamente.

La enzima principal del sistema fibrinolítico es la **plasmina**, encargada de la degradación de la fibrina. Actúa sobre el fibrinógeno y la fibrina, dando productos de degradación. También actúa sobre factores V, VIII y fragmentos C1, C2 y C5 del complemento.

La activación farmacológica del **plasminógeno** se denomina activación exógena y permite la lisis terapéutica de los trombos.

La plasmina se forma de la proenzima inactiva plasminógeno por acción de activadores del plasminógeno.

Hay dos clases de activadores de plasminógeno, uno es el **activador de plasminógeno tisular** (t-PA) sintetizado y liberado por células endoteliales; y responsable de la lisis del coágulo en los vasos. El otro tipo es el **activador de plasminógeno urinario**, (uPA) originalmente hallado en orina humana. Este activador es sintetizado por las células endoteliales y también por células epiteliales, monocitos, fibroblastos y células decoduales. Estas células poseen un receptor para uPA, permitiendo que la proteólisis de plasmina sea pericelular.

La regulación de la fibrinólisis se realiza por la producción y secreción de estos activadores e inhibidores específicos. La plasmina circulante libre es rápidamente inactivada por el inhibidor específico **alfa-2-antiplasmina** (α_2 AP) y el t-PA forma un complejo con el inhibidor-I del activador de plasminógeno (t-PAI-1) que también es liberado por células endoteliales.

El aspecto bioquímico de la fibrinólisis y los efectos terapéuticos de las drogas trombolíticas en las enfermedades vasculares oclusivas como infarto agudo de miocardio (IAM), trombosis cerebrovascular y trombosis venosa que predis-

pone al embolismo pulmonar, son temas de intensos estudios. La **fibrinólisis** es un fenómeno fisiológico que opera constantemente en el sistema de la coagulación asegurando el flujo sanguíneo a órganos y tejidos.

Características del t-PA y PAI-I

Activador de plasminógeno tisular (t-PA):

t-PA es sintetizado por células endoteliales. Las células de un melanoma humano se utilizan para la producción de t-PA. La activación del plasminógeno por t-PA se aumenta en presencia de fibrina. t-PA con plasminógeno y fibrina forman un complejo trimolecular.

Inhibidor del activador de plasminógeno 1 y 2 (PAI-1 y 2)

La existencia en plasma de un inhibidor específico de activadores de plasminógeno ha sido demostrada en cultivos de células endoteliales. La regulación de la actividad de PAI-1 no es muy clara, se sabe que pueden estimular su liberación en cultivos celulares endotoxina, trombina, TGF, interleukina 1, FNT, glucocorticoides. Los estímulos fisiológicos son desconocidos.

PAI-2 no se halla en plasma, salvo en los últimos meses del embarazo. Ha sido purificado de placenta humana, pero se sabe hoy que es producido por monocitos-macrófagos. Su importancia ha sido reconocida en la regulación del crecimiento tumoral.

Edad: Es sabido que la incidencia de enfermedades tromboticas incrementa con la edad. La actividad fibrinolítica está presente en la sangre tempranamente en la vida fetal. El plasminógeno se ha detectado en la sangre de embriones. Pero la concentración de plasminógeno es baja en los recién nacidos, aproximadamente el 50% del valor del adulto. Hay estudios que sugieren incrementos en varios factores de la coagulación con la edad. El inhibidor de la activación de plasminógeno incrementa y el activador de plasminógeno activado disminuye con la edad, lo cual se correlaciona con la alta incidencia de enfermedades tromboticas con la edad.

Sexo: Se ha demostrado que la incidencia de enfermedades trombotica es menor en la mujer. Posiblemente por las diferencias endocrinas entre el hombre y la mujer. La incidencia de enfermedades cardiovasculares es menor en la mujer premenopáusicas que en la posmenopáusicas. Se ha demostrado que los niveles de antígeno t-PA son más altos en el hombre que en

la mujer, y en las mujeres incrementa gradualmente con la edad, llegando a los mismos niveles del hombre a los 60 años.

Fluctuación circadiana: Existe variación circadiana en la incidencia de ACV, infarto de miocardio y muerte súbita.

Los datos de diferentes análisis revelan una mayor incidencia de dolor de infarto de miocardio entre las 6 de la mañana y las 12 del mediodía. El tono vascular más alto en la mañana fue implicado en la mayor incidencia de infartos de miocardio. La posibilidad existe, ya que hay alta coagulabilidad y baja actividad fibrinolítica en la mañana. Fearnley y colaboradores notaron la variación circadiana de la actividad fibrinolítica demostrando que la actividad fibrinolítica es considerablemente más alta en la tarde. Muchos estudios posteriores demostraron estos resultados. El análisis de los componentes fibrinolíticos indican que la actividad de tPA aumenta desde las 9 de la mañana hacia las 3 de la tarde. Similares variaciones circadianas fueron reconocidas en pacientes con angina de pecho. Se cree que la mayor actividad fibrinolítica en la tarde es debida a una disminución en la liberación de PAI-1 por las células endoteliales y no por un aumento de la liberación de t-PA.

La alta coagulabilidad en la mañana puede ser debida a la alta actividad de las plaquetas. El contenido de serotonina de las plaquetas es alto en la mañana y disminuye a la tarde. La serotonina de las plaquetas causa contracción de músculos lisos vasculares, lo cual podría ser la causa del alto tono vascular en la mañana.

Alcohol, tabaco y stress mental: En estos últimos tiempos hay gran interés en los estudios epidemiológicos que relacionan factores de riesgo con arteriosclerosis y enfermedad vascular oclusiva. Estudiando los efectos de la ingestión de alcohol sobre la fibrinólisis, Morgagni encontró hiperfibrinólisis en bebedores pesados, Meade y col. demostraron que la actividad fibrinolítica estuvo aumentada en consumidores habituales de cantidades moderadas de alcohol. Varios estudios epidemiológicos demostraron una correlación negativa entre consumo de alcohol y enfermedad cardíaca isquémica fatal. Este rol preventivo del etanol ha sido atribuido a un incremento en la concentración de HDL en el plasma y a una disminución de la agregabilidad plaquetaria.

La ingestión de 250 ml de whisky no produce cambios en los parámetros fibrinolíticos como t-PA o PAI-1 plasmáticos si se comparan con otro grupo de pacientes que toman té. La actividad de plaquetas incluyendo captación de serotonina fue inhibida inmediatamente después de la ingestión de alcohol. La acción protectora del alcohol contra enfermedad coronaria parece ser debida no a una hiperfibrinólisis sino a un aumento de los niveles de HDL y a una inhibición significativa de las funciones plaquetarias como adherencia, agregación y liberación de tromboxano A₂.

En varios estudios que comparan grupos de fumadores pesados se demostró una disminución de la actividad fibrinolítica. Los estudios de fumadores a corto plazo indican que la actividad de PA y PAI incrementan después de fumar un cigarrillo. Incrementa principalmente el antígeno de t-PA. También incrementan los niveles de noradrenalina que se relacionarían con aumento de la liberación de t-PA después de fumar un cigarrillo.

Se demostró que el stress físico y psíquico pueden influenciar la actividad de la coagulación. Se demostró que un 50% de pacientes incrementan la actividad fibrinolítica cuando toman premedicación previa a una operación. El miedo sería el factor que influencia la fibrinólisis. Se usaron test de venopuntura y examinación médica para medir la fibrinólisis, y se confirmó que el miedo fue el factor que aumenta la fibrinólisis, posiblemente a través de cambios en el sistema simpático. Los cambios en el sistema fibrinolítico revelan disminución en la liberación de PAI-1 de las células endoteliales. Es posible que el stress mental aumente la actividad fibrinolítica por disminuir los niveles plasmáticos de PAI-1.

Ejercicio: Muchos grupos han demostrado un aumento de la fibrinólisis utilizando una amplia variedad de ejercicios. Recientemente se empleó un método de test de bicicleta ergométrica, y se demostró el aumento en la fibrinólisis debido a un aumento en el activador de plasminógeno. El mecanismo de inducción de fibrinólisis por el ejercicio es poco conocido. Se propuso a la estimulación adrenérgica como responsable de la liberación de activador de plasminógeno. Se hicieron mediciones y se vio que cuando aumenta la frecuencia del pulso aumenta la liberación de activador de plasminógeno en forma paralela al aumento de trabajo, en cambio el aumento de catecolaminas se produce después de un ejercicio exhaustivo.

Cuando se utilizan betabloqueantes solo se bloquea parcialmente la respuesta al activador de plasminógeno, mientras que se anula totalmente la liberación de factor de Von Willebrand desde las células endoteliales. Se sugiere que la fibrinólisis inducida por el ejercicio no es mediada por receptores beta adrenérgicos. Excepto los cambios en el factor activador de plasminógeno después del ejercicio, se observaron pocos cambios de fibrinógeno y plasminógeno plasmáticos.

Emoción y trastornos del estado de ánimo:

Algunas evidencias sugieren que los trastornos en la regulación del ritmo circadiano pueden ser de importancia primaria en la fisiopatología de la depresión. Se ha reportado que los pacientes con trastornos afectivos tienen más alta probabilidad de mortalidad por enfermedades cardiovasculares. En la depresión mayor se observó un impacto negativo sobre la aparición de enfermedades cardiovasculares. Los pacientes con neurosis o con depresión tienen bajos niveles plasmáticos de t-PA. Los niveles plasmáticos de PAI-1 libre y del complejo t-PA-PAI-1 son más bajos de los normales en la depresión. Los pacientes depresivos y neuróticos tienen menor liberación de PAI-1 por las células endoteliales. Los resultados de estos estudios muestran aumento de la actividad fibrinolítica y no concuerdan con las evidencias epidemiológicas que identifican a la trombogénesis como causa de enfermedad cardiovascular en estos pacientes.

Nutrición y peso corporal: Muchos datos sugieren que la lipemia inhibe la fibrinólisis, aunque el mecanismo por el cual la grasa produce inhibición no ha sido aclarado.

En la lipemia hay quilomicrones en plasma los cuales tienen actividad antifibrinolítica. La betalipoproteína, que aumenta después de la ingestión de grasas, también tiene actividad antifibrinolítica. Hamsten demostró que el aumento de triglicéridos plasmáticos produce un aumento de concentración plasmática de PAI-1. Cuando hay altos niveles de triglicéridos los VLDL causan la liberación de PAI-1 en cultivos de célula endoteliales. Se hicieron estudios en voluntarios que comieron 50-100mg de manteca a las 8,30 de la mañana y se midieron la actividad fibrinolítica y agregabilidad plaquetaria, PAI-1 aumenta significativamente 2 horas después y la respuesta plaquetaria al ADP o colágeno es inhibida. Los resultados sugieren que la lipemia por sí misma es trombogénica con respecto a la fibrinólisis, pero antitrombótica con respecto a

la agregabilidad plaquetaria. Probablemente la presencia prolongada de lipemia cause aterosclerosis, la cual podría causar trombosis.

Hay consenso general que la obesidad disminuye la actividad fibrinolítica. Hay una relación inversa entre peso corporal y actividad fibrinolítica en personas normales. La reducción de la fibrinólisis en gente obesa puede ser debida a una disminución en los niveles plasmáticos de t-PA. La fibrinólisis fue reducida no solo en reposo sino también durante el ejercicio en la obesidad. La restricción en la dieta demostró incrementar la actividad fibrinolítica tanto en sujetos normales como en obesos.

Embarazo y puerperio: La fibrinólisis disminuye durante el embarazo. Esta disminución comienza a las 12 semanas y continúa hasta las 26 semanas donde hace una plateau, probablemente debido a dificultades en la síntesis y liberación de t-PA habría una disminución de la fibrinólisis durante el embarazo.

Durante el parto, a pesar del intenso trabajo físico y el stress mental la actividad fibrinolítica permanece baja, la fibrinólisis incrementa bruscamente después del nacimiento, este incremento comienza antes de clampar el cordón umbilical y antes cuando la placenta todavía está in situ, al separar la placenta aumenta más la fibrinólisis.

Los niveles de t-PA son altos después que comienza el pa. El incremento de t-PA en el postparto indican que la separación de la placenta podría ser parcialmente responsable de los altos niveles de t-PA en la circulación al dañar el endotelio del lecho vascular placentario.

Fibrinólisis en fisiología: El sistema fibrinolítico está involucrado en la remoción de coágulos producidos por injuria vascular. Facilita la recanalización de vasos sanguíneos. Los coágulos sanguíneos no son formados solamente en el sitio de la injuria vascular, sino también en placas ateromatosas, llevando a la trombosis. Las investigaciones clínicas se han centrado en los efectos terapéuticos de agentes trombolíticos como la streptokinasa, u-PA y t-PA. Recientes progresos en la tecnología han sintetizado t-PA recombinante y scu-PA (prouroquinasa). El t-PA es muy específico de la fibrina. Otros agentes como streptokinasa y u-PA tienen acciones no discriminatorias entre fibrina y fibrinógeno. La degradación del fibrinógeno por

streptokinasa o u-PA es considerada un efecto no deseado del mecanismo fibrinolítico.

La activación de plasminógeno en plasma también resulta en la depleción de inhibidores como alfa-2-antiplasmina que sería responsable del sangrado por la pérdida de la regulación de la actividad de la plasmina.

AGENTES TROMBOLÍTICOS. CONCEPTOS GENERALES

Terapéutica fibrinolítica

Existen varias razones que van imponiendo esta modalidad terapéutica como tratamiento de rutina en el infarto agudo de miocardio (IAM). Los estudios clínicos importantes, con gran número de pacientes, controlados y planificados metodológicamente han ido demostrando la superioridad de la terapéutica fibrinolítica sobre la terapia convencional del IAM, ya que se han traducido en una disminución significativa de la mortalidad intrahospitalaria y alejada.

La terapéutica trombolítica es un avance importante en el tratamiento del IAM, pero todavía existen cuestionamientos que no han sido resueltos, por ejemplo:

- Incrementar el porcentaje de reperfusiones coronarias.
- Reducir el riesgo de hemorragias severas o impredecibles hemorragias neurológicas (si bien el índice es bajo 0,2 a 0,5%)
- Obtener la dosis óptima del trombolítico a usar.
- Valorar si los nuevos agentes antitrombóticos como la hirudina son superiores a la heparina, ya que podrían mejorar la inactivación de la trombina fijada a la fibrina en el trombo neutralizando la trombogenicidad de las lesiones trombóticas intracoronarias.

En nuestro país solo alrededor del 20-30% de IAM son tratados en menos de 6 horas, las causas son varias: no disponibilidad de las drogas, desconocimiento del tratamiento o temor a sus complicaciones, conducta tardía, etc.

La elección del mejor fibrinolítico, lo mismo que el costo-riesgo-beneficio del tratamiento aún no están del todo clarificadas.

AGENTES FIBRINOLÍTICOS O TROMBOLÍTICOS

Como vimos, la cascada fibrinolítica comienza al mismo tiempo que la cascada de la coagulación, lo que provoca la formación de plasmina, una enzima que digiere la fibrina.

En la actualidad se dispone de varios agentes fibrinolíticos o trombolíticos:

a) Trombolíticos inespecíficos

- Estreptokinasa
- Urokinasa

b) Trombolíticos tromboespecíficos

- Activador tisular de plasminógeno recombinante o alteplasa (rtPA)
- Anistreplasa (APSAC) complejo acilado estreptokinasa-plasminógeno.
- Prourokinasa o UK de cadena única (ProUK o scuUK)

c) Nuevos trombolíticos

En etapas de investigación:

- Hirudina recombinante
- Inhibidores de la trombina
- Inhibidores del factor Xa y del complejo factor VII-factor tisular
- Anticuerpos al receptor de fragmentos plaquetarios de glicoproteína IIa/IIIa
- Bloqueadores del receptor de tromboxano A2 y serotonina
- Trombomodulina recombinante y proteína C activada.

Varios agentes promueven la formación de plasmina a partir del plasminógeno, por ejemplo la estreptokinasa, rtPA, urokinasa y el APSAC.

ACTIVADOR DE PLASMINÓGENO TISULAR RECOMBINANTE O ALTEPLASA (rt-PA)

Alteplasa o rt-PA es una sustancia biosintética (originada por DNA recombinante) de la enzima t-PA (activador de plasminógeno tisular) es un agente trombolítico. La droga se prepara en cultivos de células de ovario de hamster usando la tecnología del DNA recombinante. Estas células han sido modificadas por el agregado de plásmidos que incorporan genes de síntesis de t-PA humano, obtenidos de la línea celular de melanoma humano. La molécula formada tiene la secuencia de aminoácidos idéntica a la del t-PA, con posibles pequeñas diferencias en las moléculas de carbohidratos.

El t-PA contiene 2 cadenas, una pesada y una liviana, esta última contiene el sitio activo o

catalítico que convierte el plasminógeno en plasmina.

En la molécula del rt-PA existen secuencias de aminoácidos similares a otras proteínas, como el plasminógeno, fibronectina o el factor de crecimiento epidermal. En ausencia de fibrina el rt-PA tiene muy poca afinidad por el plasminógeno, por lo que no se activaría la fibrinólisis sistémica, sin embargo en el sitio de formación del trombo, la fibrina se une al plasminógeno circulante y activa los sitios de unión para el activador tPA (o rt-PA si se usa exógenamente) provocando que la afinidad de éste por el plasminógeno sea 470 veces mayor que en plasma circulante. La propiedad que distingue al rt-PA de otros activadores del plasminógeno como estreptokinasa o UK, es que su actividad enzimática se potencia enormemente en presencia de fibrina. La plasmina así formada en la superficie del trombo tiene ocupados sus sitios de unión para la lisina y sus sitios activos, por lo que la alfa-2-antiplasmina ve muy dificultada su acción sobre la plasmina circulante, de ahí que la inactive rápidamente.

Farmacocinética de rt-PA

El t-PA está presente en la circulación en bajas concentraciones (5-10 ng/ml), la concentración plasmática puede expresarse en µg, ng por ml o U.I. Su vida media inicial en plasma es de 4-6 minutos y la final de 41-50 minutos. Se metaboliza principalmente en hígado, se deben regular las dosis en hepatopatías, también se metaboliza en células endoteliales. Luego de su degradación los metabolitos son excretados por orina. El aclaramiento puede ser modificado por cambios en la glicosilación de la molécula que es diferente para el tPA de 2 cadenas (el utilizado en los primeros estudios) o el de 1 cadena (el recientemente aprobado para uso humano, también llamado Alteplase).

Luego de su administración los efectos farmacológicos sobrepasan su vida media, ya que persisten durante varias horas, se vio que los productos de degradación provenientes de la fibrina entrecruzada aumentan rápidamente luego de la infusión i.v. de rt-PA llegando a un pico de más de 5000 ng/ml en aproximadamente el 80% de pacientes, si se miden estos productos a las 7 horas, continúan elevados lo que refleja una capacidad de unión del rt-PA a la fibrina y una actividad lítica prolongada.

El rt-PA es inhibido por el PAI-1 (inhibidor de la activación de plasminógeno específico) y por la

α_2 antiplasmina (inhibidor directo de la plasmina).

El PAI-2 (de macrófagos y placenta) inhibe más el tPA de 2 cadenas que el de una cadena.

El t-PA no solo activa el plasminógeno en la superficie de la fibrina sino también en ausencia de ella, a medida que aumenta su concentración en plasma aumenta su actividad fibrinogenolítica. La especificidad es entonces relativa y no absoluta. En el IAM se utiliza el t-PA en infusión rápida (100mg en 90 minutos) el nivel plasmático de t-PA aumenta 1000 veces con respecto al fisiológico, produciéndose activación variable del sistema fibrinolítico. A concentraciones muy altas de t-PA el plasminógeno circulante será transformado en plasmina, ésta degradará el fibrinógeno, los factores V y VII y se alterará la función de las plaquetas. Las determinaciones plasmáticas darán disminución de fibrinógeno, plasminógeno, α_2 antiplasmina, aumento de productos de degradación del fibrinógeno, la evaluación de esta situación demostrará la intensidad de la fibrinólisis sistémica, se llama a esta situación **estado lítico**.

Se hallaron diferencias interindividuales probablemente por diferencias catabólicas hepáticas. La concentración plasmática depende de la dosis infundida.

Usos

- Trombosis de arterias coronarias e IAM.
- Prevención de la reoclusión después de la trombolisis.
- Tromboembolismo pulmonar
- Trombos intracoronarios suboclusivos en pacientes con angina inestable
- Intraocularmente para disolución de fibrina después de cirugía ocular.
- Se usó en algunos niños con trombosis de la vena cava, aorta o arterias periféricas sin complicaciones de hemorragias. También se usó en un chico con tromboembolismo pulmonar, vía arteria pulmonar se administró una dosis de 0,1 mg/kg de rt-PA por 11 hs.

Efectos indeseables

El principal es la hemorragia. Las contraindicaciones absolutas son la hemorragia activa interna y las enfermedades cerebrovasculares. Las contraindicaciones relativas son los procedimientos que requieren la formación del coágulo como la cirugía, trauma grave reciente.

El rt-PA no es considerado inmunogénico. No se han hallado serias reacciones alérgicas al

agente. Se pueden producir arritmias ventriculares asociadas a la reperfusión. rt-PA puede producir náuseas, vómitos, hipotensión y fiebre. Estos efectos normalmente son referidos por pacientes con IAM y pueden no atribuirse a la droga.

ESTREPTOKINASA (SK)

Es una proteína de 47000 daltons de PM producida por estreptococos beta hemolíticos, capaz de promover la trombolisis. No posee actividad enzimática intrínseca, estimula el paso de plasminógeno a plasmina indirectamente, formando un complejo 1:1 con el plasminógeno, produciendo un cambio conformacional que expone el sitio activo del plasminógeno originando SK-plasmina que también es activador del plasminógeno. Dentro de este complejo la estreptokinasa se va degradando lentamente a fragmentos menores. La plasmina puede existir como complejo con SK o en forma libre y por ser una proteasa puede degradar a la SK, al plasminógeno o a la plasmina. La SK genera 10 veces más plasmina in vivo que la urokinasa comparando unidad a unidad. Debido a su fácil obtención y bajo costo es el agente más difundido y utilizado.

Farmacocinética

Es necesario administrar por vía i.v. una dosis de carga (250.000 UI, 2,5 mg) para superar los anticuerpos plasmáticos existentes dirigidos contra esta proteína, por infecciones previas por estreptococos. La vida media de SK, una vez agotados los anticuerpos, es de 80 minutos. El complejo SK-plasminógeno no es inhibido por la alfa 2 antiplasmina. Los niveles de anticuerpos difieren entre pacientes, pero este factor tiene poca importancia clínica cuando se administran altas dosis como las usadas en la trombolisis coronaria en la actualidad.

La SK es fuertemente antigénica, la repetida administración de la droga puede formar anticuerpos que disminuyen el efecto de la misma y que pueden causar reacciones alérgicas, rara vez anafilaxia y fiebre. Los anticuerpos antiSK perduran por 46 meses por lo que no se recomienda una nueva terapia por este tiempo.

Efectos indeseables

Semejantes a rt-PA, fundamentalmente complicaciones hemorrágicas, también son importantes las reacciones alérgicas, hipotensión y arritmias.

La estreptokinasa se presenta en ampollas que contienen 250.000, 750.000 y 1.500.000 UI de proteína.

UROKINASA (UK)

La UK es enzimática y actúa como un estimulante directo del paso de plasminógeno a plasmina ejerciendo su acción de hidrólisis sobre el plasminógeno sin necesidad de fibrina. La UK se obtiene de cultivos de células embrionarias renales humanas, también puede hacerse por la tecnología del DNA recombinante. No es antigénica. Se presenta en ampollas que contienen 250.000UI. Tiene una vida media de 15 minutos y es metabolizada por el hígado. Se administra una dosis de ataque de 1000 a 4500 U/kg seguidos por infusión continua de 4400 U/kg por hora durante un período variable. En la actualidad el interés por la UK es limitado ya que tiene las desventajas de otros trombolíticos: como la SK carece de especificidad para la fibrina y puede inducir un estado lítico sistémico y es tan costosa como el rt-PA.

La **prourokinasa** es una proteína monocatenaria precursora de la UK, en la que se transforma para actuar. Es selectiva para los coágulos fijándose a la fibrina antes de la activación, actualmente se encuentra en investigación. La explicación del mecanismo tromboespecífico aún no se sabe totalmente, se sabe que en el plasma hay un inhibidor de la fibrinólisis, llamado inhibidor C1 que impide el paso de proUK a UK, lo cual evitaría la activación sistémica del plasminógeno. En el trombo la fibrina se une al plasminógeno y mediante los activadores se forma lis-plasmina que es un potente estimulante del paso de proUK a UK. De este modo se formaría mayor cantidad de UK alrededor del trombo.

APSAC o ANISTREPLASA

Es un complejo equimolecular covalente entre el plasminógeno y SK en el que su centro catalítico está protegido por un grupo p-anisiloil. Esta acilación es la causa de la inactividad del complejo, debiendo deacilarse progresivamente en el organismo para que se liberen los complejos plasminógeno-SK, esto ocurre tanto en la circulación sistémica como en el trombo. El grupo acilo es hidrolizado in vivo permitiendo que el complejo se fije a la fibrina antes de su activación, esto confiere cierta especificidad con respecto a los coágulos durante el proceso fibrinolítico. Sin embargo cuando se administra en bolo, a las dosis recomendadas para la trombolisis coronaria (30U) se produce una fibrinólisis sistémica pronunciada. Puede administrarse en

una sola dosis intravenosa durante 4-5 minutos y su actividad fibrinolítica dura 4-6 hs.

TOXICIDAD HEMORRÁGICA DE LA TERAPIA TROMBOLÍTICA

El mayor efecto adverso de la terapia trombolítica en el tratamiento del IAM, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar es la hemorragia. El riesgo hemorrágico inducido por UK, APSAC, rt-PA es similar al de SK.

La terapia trombolítica a corto plazo (como en el IAM) es más segura que la prolongada (como en TVP o TP). El riesgo de hemorragias fatales aumenta cuando más largo el tratamiento. El sangrado más intenso con los trombolíticos ha sido en el sitio de la venopuntura o en la inserción del catéter arterial. Un mayor incremento de hemorragias se observó en pacientes bajo procedimientos invasivos (cateterismo, angiografía coronaria)

En un estudio reciente de ensayos clínicos usando procedimientos no invasivos en IAM, la incidencia de grandes hemorragias fue menor:

a) Pacientes tratados con SK

GISSI: 0,3% con 5860 pacientes

ISIS-2: 0,5% con 8592 pacientes

GISSI-II: 1% con 6199 pacientes

International trial: 0,9% con 10396 pacientes

b) Pacientes tratados con anistreplase:

International trial: 0,6% con 10372 pacientes

La incidencia de complicaciones hemorrágicas es mucho mayor con dosis altas de SK en el tratamiento de TVP. Altas dosis (3.600.000U/día) de SK por 2-3 días tienen un 10% más de complicaciones hemorrágicas. En estos casos la mortalidad es mayor que con la terapia profiláctica convencional con heparina.

HIRUDINA RECOMBINANTE

La formación de trombos plaquetarios en el sitio de la disrupción de la placa aterosclerótica suele ser causa frecuente de síndromes coronarios agudos y de oclusión arterial abrupta después de la angioplastia transluminal percutánea. La retrombosis después de la trombolisis se basa en un mecanismo similar pero además resulta de la alta trombogenicidad del trombo residual. La aspirina y la heparina disminuyen el riesgo de oclusión trombótica pero no lo eliminan.

La hirudina es el residuo-65 del péptido anticoagulante de la sanguijuela *Hirudo medicinalis*,

se enlaza a la trombina con alta afinidad y especificidad. Inhibe solamente la trombina que induce agregación plaquetaria, la respuesta a otros agonistas permanece intacta. La efectividad de la hirudina como agente antitrombótico ha sugerido un rol pivot de la trombina en la fisiopatología de la trombosis arterial. La hirudina se halla en intensa investigación clínica como agente alternativo a la heparina para la prevención y tratamiento de la trombosis y como adyuvante para la trombolisis. Se hicieron estudios clínicos de seguridad y eficacia comparados con heparina en pacientes con angina estable que fueron sometidos a angioplastia coronaria, se vio que puede tener mejor perfil anticoagulante que heparina (Circulation, pag.2058-2066, noviembre 1993)

La trombina activa los factores V y VII de la coagulación, promueve su propia generación, convierte el fibrinógeno soluble en fibrina e induce enlaces cruzados de fibrina. Además la trombina activa la agregación plaquetaria y contribuye a la formación de trombos por diferentes vías.

La **hirudina recombinante** (CPG39 393) es un congener de la hirudina, sustancia que se aísla de la saliva de la sanguijuela *Hirudo medicinalis*. Este anticoagulante específico y potente, es un inhibidor irreversible de la trombina, tiene una vida media de 23 horas. El tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) se correlaciona bien con los niveles plasmáticos de hirudina. No se observaron efectos indeseables con la terapia de hirudina. La función hepática no muestra afectación. No se observaron anticuerpos antihirudina luego de 2 semanas de administración, tampoco fue afectada la cantidad de plaquetas.

Aunque poco frecuente, la oclusión trombótica coronaria aguda, puede ser una complicación seria de la angioplastia, que se ha asociado al efecto traumático del balón sobre la pared vascular. La injuria arterial inducida por el balón puede exponer estructuras subendoteliales, incluso colágeno y material de la placa aterosclerótica y genera células debridadas que activan el sistema de la coagulación. La completa inhibición de la trombina puede prevenir la formación de trombos ricos en plaquetas, los cuales se asocian con un aumento del riesgo de reestenosis. La hirudina recombinante (CGP39 393) podría administrarse en forma segura a pacientes con angina estable que han sido seleccionados para angioplastia coronaria transluminal

percutánea. (Circulation, Vol.5, Nro.5, 2015-2021, noviembre de 1993)

FÁRMACOS ANTICOAGULANTES

Los fármacos anticoagulantes inhiben la fase plasmática de la coagulación, ya sea actuando sobre la síntesis hepática de factores (anticoagulantes orales) o impidiendo la actuación de factores ya formados (heparinas)

La coagulación no deseada se produce generalmente en las enfermedades tromboembólicas.

Los fármacos para corregir la coagulación no deseada son:

- Anticoagulantes orales: **dicumarol, warfarina** y compuestos relacionados.
- **Heparinas**

Los anticoagulantes han sido la forma standard para el tratamiento de la trombosis venosa y el tromboembolismo pulmonar por más de 40 años. La heparina es generalmente utilizada para los procesos agudos y los anticoagulantes orales para la prevención de recurrencias y el manejo crónico. Ambas formas de terapia son efectivas.

Fase plasmática de la coagulación: Se implican diferentes etapas con intervención de los factores de la coagulación:

a) Formación de protrombinasa que se puede realizar por la vía extrínseca o intrínseca. La intrínseca comienza con la reacción de contacto (superficie rugosa o fibras de colágeno del subendotelio) que activan al factor X, se produce luego una reacción en cascada, y el factor XIIa interacciona con el XI dando XIa, el XII forma con el XIa un complejo que en presencia de calcio o magnesio activan el IX.

En el sistema intrínseco el IXa y el VII en presencia de calcio activan el X. se forma luego un complejo con el Xa, el V y fosfolípidos y Ca⁺⁺ llamado **protrombinasa** que es capaz de transformar la protrombina en trombina. El factor Xa es importante en la acción proteolítica, si falta es imposible transformar la protrombina en trombina. El V es indispensable para la velocidad de la reacción.

En la vía extrínseca los procesos son más rápidos y simples, la interacción del factor III con el VII en presencia de calcio origina un complejo que activa el factor X. La protrombinasa sería el camino final común de la vía intrínseca y extrínseca de la coagulación.

ANTICOAGULANTES INYECTABLES: HEPARINAS

En 1916, un estudiante de medicina J.McLean, investigando sustancias coagulantes procedentes de diversos tejidos, encontró accidentalmente una sustancia que retardaba considerablemente la coagulación, tanto in vitro como en inyección i.v. en solución 1:100000. En 1918 Howel y Holt consiguieron extraer este agente, y le dieron el nombre de heparina, por ser el hígado el lugar donde mayor cantidad encontraron.

La heparina se encuentra en la mayoría de los tejidos del organismo humano, existiendo concentraciones elevadas en hígado y pulmones. Se almacena en las granulaciones de mastocitos y basófilos.

Factores de la Coagulación:

I (inactivo)	Fibrinógeno
Ia (activo)	Fibrina
II (inactivo)	Protrombina
IIa (activo)	Trombina
III	Tromboplastina
IV	Calcio
V	Proacelerina
VII	Proconvertina
VIII	Factor antihemofílico A
IX	Factor antihemofílico B
X	Factor de Stuart Power
XI	Antecedente tromboplastínico del plasma
XII	Factor de Hageman o de contacto
XIII	Factor estabilizador de la fibrina

b) Formación de trombina

c) Síntesis de fibrina

d) Inhibidores endógenos de la coagulación

La heparina es un mucopolisacárido de PM alrededor de 16,000 daltons, compuesta por unidades de glucosamina sulfatada y ácido D-glucurónico, conectados por enlaces glucosídicos, posee una carga eléctrica altamente negativa lo que le permite unirse a sustancias de carácter básico como la protamina, azul de

toluidina, hexadimetrina, etc. capaces de metabolizar a la heparina, ocasionando la pérdida de actividad anticoagulante. El ácido sulfamídico y los residuos sulfato son los responsables de la actividad anticoagulante, o sea que a medida que aumenta el número de átomos de azufre en los distintos prototipos de moléculas sintetizadas aumenta el poder anticoagulante.

Mediante degradaciones enzimáticas despolimerizantes puede fraccionarse la molécula de heparina, se necesita la presencia de un pentasacárido para no perder la acción farmacológica. De esta forma se pueden formar todas las secuencias fraccionarias que se deseen: penta, hexa, octa-sacáridos, pero siempre conservando la secuencia mínima del pentasacárido mencionado.

Tipos de heparina

Con el nombre de heparinas se encuentran 3 tipos de compuestos:

a) **Heparina clásica o no fraccionada (HNF)**, que corresponde a la descripción química de la heparina de 16,000 daltons.

b) **Heparinas de bajo peso molecular (HBPM)**. Están formadas por las distintas fracciones de HNF que pueden obtenerse químicamente. Poseen generalmente un PM que va desde 2,500 hasta 8,000 daltons. Existen. Según el método químico de obtención hay varias HBPM como: enoxaparina, tedelparina, nadroparina, logiparina, OP-2123, CY-222. (tabla 1)

Tabla 1: Principales heparinas de bajo PM

Nombre	PM
Enoxaparina	3,500 - 5,500
Tedelparina	4,000 - 6,000
Nadroparina	4,000 - 5,000
Logiparina	4,900
OP-2123	3,500 - 5,000
Sandoz CH 8140	4,500 - 8,000

c) **Heparinoides (HP)**: Son polisacáridos sulfatados de estructuras químicas muy diversas, algunos son semisintéticos, otros se extraen de tejidos animales, poseen acción antitrombótica relacionada con el mecanismo de acción de las HNF y HBPM. Las más importantes son: Heparan sulfato, dermatán sulfato, pentosán sulfato.

Mecanismo de acción antocoagulante de las heparinas:

Las heparinas no fraccionadas (HNF) ejercen su efecto anticoagulante acelerando la formación

de los complejos moleculares entre antitrombina III (AT-III) y las serinas-proteasas de la coagulación, entre las que se destacan los factores II, IX, X, XI y XII y la plasmina y calicreína. Aunque la trombina (factor IIa) y el factor Xa poseen mayor porcentaje de unión e importancia clínica.

La HNF modifica alostéricamente a la AT-III en sus residuos de arginina, sitios donde se une la trombina. Los sitios serina activos de la trombina interaccionan con los restos de arginina de los complejos HNF en 1,000 veces la velocidad de unión con la trombina. Una vez que la trombina ha sido inactivada, la HNF se libera del complejo ternario y puede unirse a otra molécula de AT-III, degradándose los complejos antitrombina III-trombina por el sistema retículo endotelial.

La unión entre trombina y heparina es de tipo electrostático y depende de la longitud de la molécula de heparina, cuando más larga, mayor capacidad tiene la trombina de difundir a su través y unirse a la AT-III. Por otro lado la AT-III se une al factor Xa formando un complejo, la HNF se une a la AT-III, incrementando la velocidad de su actuación, pero no se une al factor Xa, por lo que la longitud de la molécula de HNF no influye en la mayor o menor inactivación de dicho factor Xa. La HNF con un PM un poco mayor a 5,000 daltons puede comenzar a activar la unión de la trombina-AT-III y Xa-AT-III, y al ir incrementando el PM se facilita cada vez más la unión con la trombina, respetando la del Xa.

Considerando las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), un preparado que solo contiene un pentasacárido de 1,700 daltons, no modifica la unión AT-III-Xa, inactivándose de igual forma, pero no puede unirse a la trombina, presentando una acción específica. En general esta acción se mantiene hasta PM de 6,000-8,000 daltons, si bien la relación anti-Xa/ anti IIa se equilibra progresivamente, al ir aumentando el PM, de tal forma que el pentasacárido tiene una relación de 5, la medida de la HBPM es de 3-4 y la HNF tiene un valor de 1.

Estas diferencias entre HNF y HBPM, originan que las primeras prolonguen el tiempo de coagulación (inhibición de la trombina) mientras que las segundas lo hacen en mucho menor medida, incrementándose la inhibición del factor Xa plasmático por ambos tipos de heparinas. Es por eso que a las HNF se las llama **anti-coagulantes** y a las HBPM se las llama **anti-trombóticas**. Esta diferencia conceptual se

basa en que las HBPM, al no potenciar la inhibición de la trombina, ésta se puede acumular allí donde sea necesaria una hemostasia fisiológica, ejerciendo un efecto inhibitor en el componente principal de la protrombinasa, por lo que disminuye el poder multiplicador de la cascada de la coagulación desde sus orígenes. Aunque todavía no se hallan correlaciones claras entre este mecanismo y los resultados clínicos.

Con respecto a los heparinoides (HP) el heparán sulfato actúa del mismo modo de que las HNF, pero el dermatán sulfato y el pentosán sulfato actúan principalmente a través del cofactor II de la heparina. (CH-II).

Otras acciones de las heparinas:

Acción lipolítica: Las heparinas producen una liberación de lipoproteínlipasa y triglicérido lipasa hepática produciendo un efecto lipolítico. Esta acción corresponde fundamentalmente a las HNF y el pentosán sulfato, siendo muy débil para las HBPM.

Acción sobre plaquetas: Las HNF producen una activación de la función plaquetaria mediada por IgG mediante la cual se aumenta la unión plaqueta-endotelio y se modifican los mecanismos de activación intraplaquetarios (AMPc y prostanoides). Las HBPM no tiene este efecto y entre los heparinoides, el pentosán polisulfato es el único que ejerce este efecto.

Acción sobre la fibrinólisis: En algunos estudios se han demostrado efectos estimulantes de las HBPM sobre la fibrinólisis, pero aún faltan confirmaciones.

Características farmacológicas de las heparinas

Las heparinas no se absorben por vía oral, por eso la vía de elección es la parenteral, la vía i.v. es para la heparina sódica y la subcutánea para la cálcica (1 dosis c/12 hs) y las HBPM (1 dosis c/12 o 24 hs, según los casos). Recientemente se ha intentado la absorción intestinal de las HBPM mediante la formación de liposomas multilaminares con HBPM, *lipoheparina*, y también por formación de complejos de HBPM con bases orgánicas con la finalidad de crear heparina hidrófoba mediante la formación de pares iónicos, en estas dos formas se comunicaron niveles de heparinemia capaces de inhibir la actividad plasmática del factor Xa, semejantes a los que se obtienen con la administración parenteral. Todavía son necesarios grandes estudios clínicos para concluir que la heparina puede administrarse por vía oral.

En la sangre se unen a proteínas, desaparecen rápidamente de la circulación, debido a su alta tasa de eliminación renal y su rápida unión a las células endoteliales.

Las HBPM presentan diferencias farmacocinéticas con respecto a las HNF, por ejemplo: mejor absorción desde el tejido celular subcutáneo (biodisponibilidad del 87-98%), eliminación renal más lenta, independientemente de la dosis (mecanismo no saturable) y menor unión a células endoteliales, todo esto determina una vida media plasmática de casi el doble de las HNF.

Efectos indeseables de las heparinas

Hemorragia: Es la complicación más frecuente de las HNF, por su acción antitrombótica. El riesgo de hemorragia, principalmente postraumática, se multiplica en individuos mayores de 60 años, en alcohólicos crónicos o en personas con insuficiencia renal. Las HBPM poseen menor incidencia de hemorragias en dosis anticoagulantes con respecto a las HNF (1000 UI/h por viv en infusión continua), se han descrito índices de sangrado similares a las HNF en dosis profilácticas (2500-5000 UI/12 hs s.c. de heparina cálcica). El tratamiento del sangrado por HNF consiste en la administración de protamina.

Trombocitopenia: La activación de las plaquetas origina un desgaste de trombocitos circulantes, además de la posible lisis celular originada por la interacción con IgG. Las personas con antecedentes de trombocitopenia por HNF deben recibir antiagregantes plaquetarios en forma conjunta para evitar el consumo periférico. Las HBPM no han mostrado esta acción.

Osteoporosis: Se ha relacionado con una mayor reabsorción ósea, debido a un estímulo de la colagenasa, dependiendo más de la dosis que de la duración del tratamiento o del tamaño de la molécula por lo que las HBPM también pueden presentar este efecto.

Necrosis dérmica: es rara, se relaciona con una interacción antígeno-anticuerpo en el sitio de la inyección, asociada a un acúmulo de plaquetas activadas.

Inhibición de la producción de aldosterona: Se puede producir con dosis muy altas (más de 20.000 UI por día) originando una hiperpotasemia.

Control del efecto anticoagulante

Para el control del efecto de las HNF se suele utilizar el **tiempo parcial de tromboplastina activada**, se aconseja que los valores sean 2-2,5 veces más prolongados de los normal. Este

test no discrimina entre el efecto antitrombínico y el anti-Xa, fundamental para las HBPM. Para ello se suele medir la **actividad plasmática anti-Xa** mediante sustratos cromogénicos.

Indicaciones y dosis de las heparinas

Prevención de la trombosis venosa profunda postoperatoria: Toda cirugía mayor de 30 minutos, y cuya duración en cama después de la operación sea mayor de 5 días, se considera como de riesgo trombotico venoso. Ciertos tipos de cirugías, como las ortopédicas, o ciertos tipos de pacientes como los obesos, cancerosos, inmovilizados ya sea permanentes, en cama o en sillas, etc. se consideran de alto riesgo trombotico. La movilización precoz, o los métodos físicos de medias elásticas en las extremidades inferiores son armas con las que el cirujano trata de disminuir estos riesgos. En la actualidad se utilizan profilácticamente las heparinas, desde 2 horas antes de la cirugía, ya sea las HNF en bajas dosis (5000 UI/8-12 hs) o las HBPM cuyas dosis recomendadas se observan en la tabla 2.

Tabla 2: Dosis recomendadas de heparinas.

Indicación	Dosis	Equivalencia en UI anti-Xa
Profilaxis TVP	Postoperatorio: Riesgo moderado	
HNF	5000UI/12h	
Enoxaparina	20 mg/día	2000
Tedelparina	18 mg/día	2500
Nadroparina	7500 U/día*	3100
Logiparina	3500 U antiXa/día	3500
Profilaxis TVP@	Riesgo alto	
HNF	5000UI//8hs	
Enoxaparina	40mg/d	4000
Tedelparina	36mg/d	4500
Nadroparina	10500 U/d*	4500
Logiparina	3500U anti Xa / día	3500
Trat.TVP HNF	10a20.000UI más 30-40000 UI/día	
Heparinización post-trombolisis HNF	1000 UI/h x 24 hs	

(*) Unidades anti-Xa del Inst. Francés Choay.

(@) El trata. debe durar 6-7 días

Las HNF en dosis profilácticas han logrado disminuir aproximadamente el 50-60% del ries-

go en la cirugía ortopédica o en la de muy alto riesgo, alcanzándose casi un 75% en la de riesgo moderado. Las HBPM no muestran diferencia respecto a los resultados de las HNF en la dosificación profiláctica.

TVP no quirúrgica: (que no sean susceptibles de tratamiento trombolítico). La administración de 7-10 días de heparina debe continuarse con anticoagulantes orales.

Prevención de la reestenosis postangioplastia coronaria: Los antiagregantes plaquetarios son los agentes que se administran para evitar una retrombosis coronaria postangioplastia, la heparina terapia debe hacerse antes, durante o después de la angioplastia (24-48hs).

Tratamiento del tromboembolismo pulmonar: El TP es consecuencia del transporte de un émbolo formado en una TVP del árbol vascular pulmonar. En estos casos se requieren altas dosis de heparina i.v. (10.000-20.000 UI, más 30.000 - 40.000 UI/24 horas) y luego se pasa a anticoagulantes orales.

Tratamiento del infarto agudo de miocardio: Sobre todo cuando éste se realiza mediante trombolisis, se perfunden por v.i.v. 1.000 UI/hora de HNF durante 24 hs., inmediatamente después del agente trombolítico.

Tratamiento de oclusiones arteriales periféricas: Para evitar la extensión de la lesión trombotica (cola coagulativa del trombo), y también después del tratamiento principal que es trombolítico y quirúrgico.

Coagulación intravascular diseminada: La heparina evita que se consuma trombina, controlando en forma paradójica la hemorragia.

La Cátedra de Farmacología de la Facultad de Medicina de la UNNE ha participado de un estudio Nacional Multicéntrico sobre la profilaxis de la trombosis venosa profunda (TVP). Dicho estudio se realizó en conjunto con otras Cátedras de Farmacología del país con la coordinación del Grupo Argentino para el Uso Racional del Medicamento (GAPURMED) y con la supervisión del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital del Vall'Hebron de la Universidad Autónoma de Barcelona (España) bajo la dirección del Profesor Dr. Joan M. Laporte.

En Corrientes se estudiaron 93 pacientes de los servicios de Cirugía General, Traumatología y Clínica Médica, del Hospital Escuela de la Fa-

cultad de Medicina de la UNNE General José Francisco de San Martín. Se realizó un corte vertical en un día determinado y se mantuvo la observación de los pacientes por 15 días.

Los resultados demuestran que 47 pacientes estuvieron en situación de riesgo de padecer TVP ya que poseían las condiciones para ello. De estos pacientes solamente 2 recibieron heparinas profilácticamente.

De los restantes en situación de riesgo, 2 de ellos hicieron trombosis pulmonar grave debiendo ser tratados en terapia intensiva, lo que sin duda demuestra el desarrollo de TVP posiblemente en un número elevado de los pacientes en situaciones de riesgo. (Cátedra Farmacología Facultad de Medicina UNNE, 1994)

El diseño del estudio fue del tipo **indicación** (factores de riesgo) - **prescripción** (práctica de la profilaxis), la recolección de datos fue **prospectiva**. Los pacientes se identifican mediante un corte transversal y se recogió la información anterior al corte desde el ingreso del paciente y posterior seguimiento hasta el cierre del estudio.

En este estudio se recogieron los datos de pacientes internados en los servicios de Medicina Interna, Cirugía, Obstetricia y Traumatología y Ortopedia, ingresados en estos servicios el día de la recolección de datos. La duración del seguimiento de los pacientes es de 15 días o hasta el alta de los mismos.

Centros Intervinientes de la República Argentina:

Centro	Lugar	Servicio evaluado	Nº de pacientes
1	La Plata	Clín-Cirug-Ortoped	73
2	La Plata	Clínica	84
3	La Plata	Obstetricia	195
4	Córdoba	Obstetricia	70
5	Corrientes	Clín-Cirug-Ortoped	82
6	Mendoza	Clínica-Cirugía	120
TOTAL			624

Servicios Evaluados:

Obstetricia	265 Pacientes
Clínica Médica	182 “
Cirugía General	105 “
Ortopedia y Traumatología	72 “
TOTAL	624

Metodología:

Se evaluaron los siguientes aspectos:

- 1-Presencia de factores de riesgo para desarrollar TEP
- 2-Utilización de heparina
- 3-Contraindicaciones para el uso de heparina
- 4-Utilización de otras medidas profilácticas

Los pacientes fueron clasificados en 4 grupos:

- 0:** Paciente sin riesgo para desarrollar TEP
- 1:** Paciente con riesgo bajo para desarrollar TEP
- 2:** Paciente con riesgo moderado para desarrollar TEP
- 3:** Paciente de riesgo elevado

Factores de riesgo para desarrollar TEP:

- 1-Ligados al paciente :
 - Edad mayor de 40 años
 - Obesidad (sobrepeso mayor del 20 %)
 - Inmovilización mayor de 4 días
 - Embarazo
 - Puerperio
- 2-Ligados a trastornos de coagulación o del sistema venoso:
 - Varices con insuficiencia veosa profunda
 - Antecedentes de TVP
 - Antecedentes de TEP
 - Trombofilia: Déficit de antitrombina III, Prot. C o S, Ac. antifosfolipídicos, anticoagulante lúpico.
 - Tratamiento reciente con dosis altas de estrógenos.

3-Ligados a traumatismos o cirugía:
 Cirugía mayor (general, ginecológica, cesárea, urológica, cardiorácica, neurológica, extremidades inferiores).
 Cirugía mayor por neoplasia abdominal
 Cirugía ortopédica mayor (pelvis, cadera, extremidades inferiores)
 Traumatismo mayor (pelvis, cadera, extremidades inferiores)
 Grandes quemados (mayor 20% de superficie corporal)

4-Ligados a enfermedades clínicas:
 Neoplasias (especialmente abdominales o metástasis)
 Cardiopatías (insuficiencia cardíaca, IAM, pericarditis)
 Parálisis extremidades inferiores, incluidos los ACV.

RESULTADOS OBTENIDOS

ANALISIS GLOBAL: 624 pacientes

Insuficiencia respiratoria crónica
 Sepsis
 Síndrome nefrótico. Anasarca.
 Enfermedad inflamatoria intestinal
 Hipoproteinemias
 Hemoglobinuria paroxística nocturna
 Policitemia

Grupo de riesgo para desarrollar TEP

Riesgo bajo: Grupo I : 5%, no requiere profilaxis con heparina porque no disminuye el riesgo de TEP

Riesgo moderado: Grupo II: 5 al 40%, deben recibir profilaxis con heparina

Riesgo elevado: Grupo III: más del 40%, deben recibir profilaxis con heparina

Factor de riesgo	n	%
Edad mayor de 40 años	291	47
Embarazo	254	41
Cirugía > 30 minutos	181	29
Inmovilización > 4 días	168	27
Obesidad	111	18
Várices	66	11
Neoplasia	52	8
Deshidratación	33	5

Grupo de riesgo	n	%
Grupo 0	213	34
Grupo I	76	12
Grupo II	198	32
Grupo III	137	22
Grupo 0-I	289	46
Grupo II-III *	335	54

*Requiere profilaxis con heparina

CONCLUSIONES GENERALES

- 1- Se observó una subutilización de heparina en la profilaxis del TEP. El 46% de los pacientes evaluados presentaron riesgo moderado o elevado para desarrollar TEP, los factores de riesgo prevalentes fueron: Edad mayor de 40 años, embarazo, cirugía mayor, inmovilización mayor de 4 días, obesidad, várices y neoplasias, con una diferente distribución para cada especialidad.
- 2- Los pacientes con mayor riesgo para desarrollar TEP pertenecieron a los servicios quirúrgicos (ortopedia y traumatología 85%; cirugía general 82%, clínica médica 56%, obstetricia 37%)
- 3- Se utilizó alguna medida profiláctica en el 61% de los pacientes con riesgo moderado o elevado

de TEP. Heparina solo se utilizó en el 38% de los casos.

4- Se observó un comportamiento muy heterogéneo en la utilización de heparina en los diferentes servicios y hospitales evaluados.

5- La indicación prequirúrgica de la heparina también mostró disparidad de criterio: 6% de uso en cirugía, 50% en ortopedia y 100% en obstetricia.

6- El 9% de los pacientes presentó contraindicación formal para el uso de heparina, pero ello no tuvo correlación con la subutilización observada.

Los resultados generales del Estudio Multicéntrico se centralizaron el **GRUPO ARGENTINO PARA EL USO RACIONAL DEL MEDICAMENTO**

(GAPURMED) y fueron presentados en la 3ª Reunión Nacional del GAPURMED, realizada en de Paso de la Patria, Corrientes, los días 30 de junio, 1 y 2 de julio de 1994. Dicha Reunión fue organizada por la Cátedra de Farmacología de la Facultad de Medicina de la UNNE.

ANTICOAGULANTES ORALES

Los anticoagulantes orales cumarínicos, dicumarol (o bishidroxicumarina) y warfarina, también llamados agentes antivitaminas K se descubrieron en la década del 20, cuando granjeros de la planicie de Dakota y del Canadá observaron que el ganado vacuno moría de graves hemorragias cuando se alimentaba de un trébol dulce en descomposición. En 1943 se aisló de ese trébol la bishidroxicumarina o dicumarol como principio activo que originaba las hemorragias. En 1948 se introdujo un congéner más potente, la warfarina, que fue utilizado como base de raticidas, ya que las ratas son especialmente sensibles a estos agentes y mueren por hemorragias intestinales graves.

CLASIFICACIÓN AGENTES ANTICOAGULANTES ORALES

Cumarinas

- 4-Hidroxicumarina
- Warfarina sódica
- Fenprocumón
- Acenocumarol
- Dicumarol

Indandionas

- Indán-1,3-diona
 - Anisindiona
 - Fenindiona
-

Se han sintetizado numerosos anticoagulantes orales derivados de la 4-bishidroxicumarina y del compuesto relacionado indan-1,3-diona, los derivados de la cumarina son los más usados. Las indandionas prácticamente no se utilizan debido a la alta incidencia de efectos colaterales, tales como reacciones de hipersensibilidad graves.

Mecanismo de acción: Los anticoagulantes orales antagonizan a la vitamina K. Varios de los factores proteínicos que están involucrados en la coagulación dependen de la vitamina K como cofactor para su activación (factores II, VII, IX y X).

Estos agentes bloquean la gamma-carboxilación de varios residuos de glutamato en protrombina y de los factores II, VII, IX y X y las proteínas anticoagulantes C y S. El bloqueo produce moléculas incompletas que son biológicamente inactivas en la coagulación. El tratamiento con warfarina o dicumarol produce factores de la coagulación inactivos por la pérdida de cadenas laterales γ -carboxiglutámicas que son necesarias para el enlace de calcio y y subsecuente actividad. Los anticoagulantes orales bloquean la regeneración de la vitamina K reducida, produciendo un déficit funcional de esta vitamina. A diferencia de la heparina, los efectos anticoagulantes de la heparina no son observados hasta 8-12 horas después de la administración. Los efectos anticoagulantes de los cumarínicos pueden revertirse con vitamina K, aunque este efecto recién es observado después de 24 horas.

Farmacocinética

Absorción y distribución: Las sales sodicas de warfarina se absorben rápido y completamente por vía oral. El alimento puede retardar la absorción, pero no afecta la cantidad absorbida. La droga se enlaza en un 99% a albúmina plasmática, impidiendo su difusión al LCR. Las drogas con alta afinidad por los sitios de unión como las sulfonamidas pueden desplazar a los anticoagulantes orales y producir incremento de la actividad por aumento de la droga libre en plasma. El efecto comienza a aparecer a las 12-16 horas y finaliza a los 4-5 días.

Metabolismo y excreción: Los fármacos se metabolizan por medio de oxidasas de función mixta, los metabolitos de la warfarina son inactivos y después de ser glucuronoconjugados se excretan en la orina y las heces. Tiene una vida media de 40 horas.

Atraviesan la placenta y pasan la leche materna, esto se debe tener en cuenta ya que el recién nacido se encuentra en alto riesgo or una síntesis inadecuada de vitamina K. Se han descrito casos de mortinatos y de malformaciones congénitas cuando se utilizan en el embarazo.

La acción de los anticoagulantes orales debe controlarse por su efecto sobre el **tiempo de protrombina**, que es el tiempo que tarda en coagularse el plasma tratado con oxalato, después del agregado de calcio y la tromboplastina standar de referencia. Los resultados se expresan como una proporción entre el tiempo de protrombina del paciente y el de un control. La

dosificación se ajusta generalmente para un tiempo de protrombina 24 veces el valor normal.

Efectos adversos

-Trastornos de la coagulación: La principal reacción adversa es la hemorragia, (especialmente gastrointestinal) por eso es importante controlar el efecto anticoagulante. El sangrado menor puede ser controlado con la retirada de la droga y la administración oral de vitamina K₁, si el sangrado es severo requiere grandes dosis de vitamina K por vía i.v., sangre entera, plasma o concentrado plasmático de factores de la coagulación para parar la hemorragia.

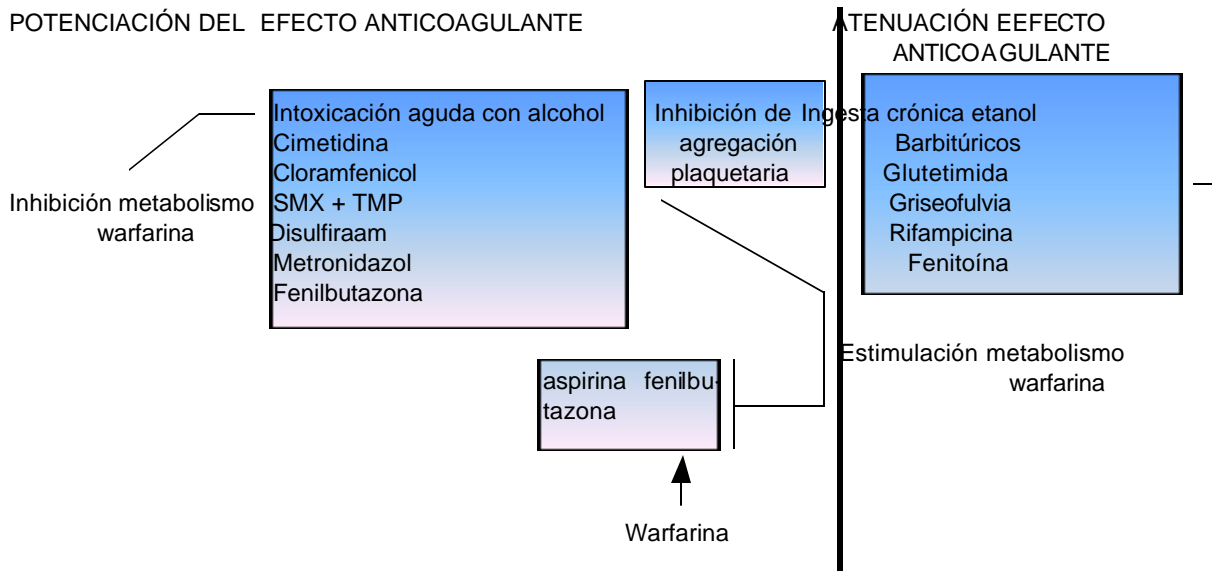
-Embarazo: Cuando son utilizados por la embarazada en el primer trimestre puede producirse un síndrome que se caracteriza por hipoplasia nasal y calcificaciones epifisarias punteadas. Pueden producirse anomalías del SNC cuando se utilizan en el segundo y tercer trimestre. Puede producirse hemorragia fetal y muerte intrauterina incluso aunque los valores de tiempo de protrombina oscilen dentro del rango terapéutico, los cumarínicos **no deben administrarse en el embarazo.**

-Las dosis excesivas pueden causar reacciones cutáneas y púrpura y raras veces manchas necróticas de la piel.

Interacciones entre drogas

Numerosas drogas pueden interactuar con los agentes cumarínicos potenciando o antagonizando sus efectos. Pueden interferir con la reabsorción de la droga, la producción intestinal y la reabsorción de vitamina K₂, y la reabsorción de vitamina K₁ presente en los alimentos, además pueden interactuar en los sitios de unión de la droga a las proteínas plasmáticas y por cambiar el metabolismo de la droga a nivel microsomal hepático. La competición por la vía metabólica, por ejemplo citocromo P450, puede llevar a un aumento de la acción anticoagulante. A los pacientes tratados con otras drogas o que se les debe retirar otra droga se les debe monitorear cuidadosamente el tiempo de protrombina y evitar cambios importantes en el tratamiento ya que un tratamiento intenso puede llevar a una excesiva tendencia al sangrado y uno de insuficiente intensidad puede llevar a una recurrencia de la enfermedad tromboembólica.

Drogas que afectan el efecto anticoagulante de warfarina



Factores que incrementan el efecto farmacológico de los anticoagulantes orales:

Los estados de enfermedad también pueden influenciar el estado hipoprotrombinémico del paciente e influenciar la respuesta al anticoagu-

lante, por ejemplo: la deficiencia de vitamina K, la enfermedad hepática que dificulta la síntesis de los factores de la coagulación, estados hipermetabólicos en los que aumenta el catabolismo de los factores K dependientes (fiebre y tirotoxicosis), pueden aumentar la respuesta a anticoagulantes orales.

Los antibióticos de amplio espectro como las tetraciclinas, disminuyen la flora intestinal que normalmente sintetiza la vitamina K₂, este efecto generalmente tiene poca significación clínica salvo que exista una dieta deficiente en la vitamina.

Muchos fármacos interactúan con los anticoagulantes orales y pueden aumentar sus efectos:

- Los antiagregantes plaquetarios como la aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos pueden provocar graves hemorragias si se administran conjuntamente. No solo impiden que las plaquetas actúen en la formación de fibrina sino que inhiben la formación del coágulo de plaquetas agregadas en el primer paso de la hemostasia.
- Los agentes que desplazan de sustrato plasmáticos a los anticoagulantes producen un incremento de droga libre y un efecto facilitador hiperprotrombinémico. Estos agentes son: Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), sulfas, hidrato de cloral, ácido etacrínico.
- Los fármacos inhibidores del sistema enzimático microsomal hepático, retardan el metabolismo del dicumarol: Salicilatos, d-sulfiram, cloramfenicol, tiamfenicol, imipramina, cimetidina, metronidazol.

Factores que disminuyen el efecto farmacológico de los anticoagulantes orales:

Una dieta rica en vegetales (espinacas, acelga, alcauciles) aporta vitamina K que puede competir con los anticoagulantes orales.

Los fármacos que inducen las enzimas microsomales hepáticas (barbitúricos, rifampicina) aumentan la degradación de los anticoagulantes orales y disminuyen su vida media. Los anticonceptivos orales disminuyen el efecto hipoprotrombinémico por un mecanismo no totalmente esclarecido. Los anticonceptivos orales con estrógenos pueden alterar el equilibrio de la sangre hacia la hipercoagulabilidad, incluso en ausencia de anticoagulantes orales.

Este efecto podría deberse a un aumento de los factores de la coagulación o a una disminución del nivel de antitrombina III.

Indicaciones

-Procesos tromboticos venosos: sobre todo trombosis venosa profunda y embolia pulmonar, después de los 45 primeros días en los cuales se administra heparina intravenosa.

-Infarto agudo de miocardio: Estudios clínicos amplios demuestran que el éxito terapéutico es similar con los anticoagulantes orales y con los antiagregantes plaquetarios, por lo que se recomiendan estos últimos por ser más inocuos.

-Prevención de embolias cerebrales: en personas con válvulas cardíacas protésicas. En estos casos están indicados de por vida, incluso asociados a antiagregantes plaquetarios.

Otros anticoagulantes orales

Dicumarol: Fue el primero en ser aislado y utilizado en clínica, aunque actualmente se utiliza poco debido a su lenta e irregular absorción y la alta frecuencia de efectos colaterales gastrointestinales. Su acción comienza a los 1-5 días y su efecto persiste 2-10 días después de suspendido.

Fenprocumón, acenocumarol y etilbiscumacetato: El fenprocumón tiene una vida media más prolongada que la warfarina (5 días), un comienzo de acción más lento y una acción más prolongada (7-14 días). Se administra en dosis de mantenimiento diarias de 0,75 a 6 mg. El acenocumarol tiene una vida media más corta (10-24 hs), efecto más rápido sobre el tiempo de protrombina y una duración más corta (2 días). La dosis de mantenimiento es de 1-8 mg/día.

El etilbiscumacetato es de difícil manejo, y aunque las dosis se administren en forma fraccionada por su corta vida media (2-3 hs) la anticoagulación es poco estable.

Aplicación Clínica de los agentes anticoagulantes:

Los anticoagulantes se utilizan en el tromboembolismo venoso: La heparina para acción a corto plazo y los anticoagulantes orales para la terapia a largo plazo.

FÁRMACOS ANTIPLAQUETARIOS

Las plaquetas han sido implicadas en la patogénesis de muchos trastornos vasculares, como angina inestable e infarto de miocardio, ataques isquémicos transitorios y accidentes cerebrovasculares, así como isquemia mesentérica y de miembros. La significativa morbilidad y mortalidad asociada con estos síndromes ha llevado a la rápida evaluación de los agentes antiplaquetarios en numerosos ensayos clínicos para estudiar su acción en la prevención primaria y secundaria. Un reciente metaanálisis de 25 de estos ensayos clínicos demostró la eficacia del tratamiento antiplaquetario en reducir la mortalidad en un 15% y en un 30% los eventos vasculares no fatales.

CLASIFICACIÓN DE ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS

1. Fármacos que interfieren la vía del fosfoinositol/tromboxano

- a- Inhibidores de cicloxigenasa
 - Aspirina
 - Otros AINEs
- b- Inhibidores de tromboxano sintetasa
 - Daxosiben
 - Ditazol
 - Picotamida
 - Ridogrel
- c- Fármacos que modifican la composición de fosfolípidos de membrana
 - Dieta rica en ácido linoleico y eicosapentaenoico
- d- Antagonistas del receptor de tromboxano
 - Picotamida
 - Ridogrel

2. Fármacos que estimulan AMPc

- a- Estimulantes de adenilciclase
 - Ciprostene, Carbaciclina
 - Iloprost, Prostaglandina E1
- Incrementadores de adenosina:
 - Dipiridamol
- b- Inhibidores de fosfodiesterasa
 - Dipiridamol
 - Mopidamol

3. Fármacos que actúan a otros niveles

Ticlopidina, Pentoxifilina, Sulfinpirazona, Dextranos, Bloqueantes de canales de calcio, antioxidantes (vitaminas E y C)

ASPIRINA

La aspirina (ácido acetyl salicílico) es el prototipo de agentes antiagregantes plaquetarios, ejerce sus efectos antitrombóticos porque acetila en forma irreversible la enzima cicloxigenasa, impidiendo la síntesis de tromboxano A₂, dificultando la secreción y agregación plaquetaria. La aspirina es el agente menos costoso y más estudiado de este grupo. Todos los AINEs pueden inhibir la cicloxigenasa plaquetaria, pero la inhibición irreversible por acetilación le confiere a la aspirina una duración de acción más prolongada con dosis mínimas.

La aspirina se absorbe rápidamente cuando se administra por vía oral y se alcanzan concentraciones plasmáticas en una hora. Los efectos de la aspirina sobre la función plaquetaria aparecen en una hora y permanecen afectando a la plaqueta por toda su vida (7-10 días), ya que son fragmentos celulares sin núcleo y no pueden sintetizar nueva cicloxigenasa.

Los efectos tóxicos de la aspirina en general son dosis-dependientes, por esta razón existen numerosos estudios clínicos tratando de encontrar la menor dosis de aspirina con capacidad antitrombótica. Las complicaciones mayores con el uso de aspirina corresponden a distress GI, pérdida de sangre oculta a través de aparato GI y riesgo de hemorragias. Pueden producir interacciones adversas con anticoagulantes orales.

Aunque muchos ensayos clínicos han utilizado 325 mg de aspirina por día, los datos recientes sugieren que 80 mg/día son efectivos como antitromboxano y mantienen la producción de prostaciclina por el endotelio vascular, la cual contribuye al efecto antiagregante y vasodilatador.

Angina inestable: Ensayos clínicos bien controlados demostraron claramente un beneficio en pacientes con angina inestable: un 50% de reducción del riesgo de infarto de miocardio

y muerte súbita. Se utilizó aspirina en dosis de 325 mg a 1300 mg en estos estudios.

La terapia se inició dentro de las primeras horas de los síntomas y se continuó por 12 semanas a 8 meses (Lewis, et al, 1983; Theroux et al, 1988). Más de 2000 pacientes se estudiaron en este ensayo. En otros estudios, el agregado de sulpinpirazona no proveyó efectos beneficiosos adicionales (Cairs et al, 1985).

Prevención secundaria del infarto de miocardio: Numerosos estudios han investigado la eficacia de la aspirina en la prevención del reinfaarto de miocardio luego del evento tromboembólico inicial (Revisados por el Antiplatelet Trialist's Collaboration, 1988). Los datos obtenidos involucran a más de 10.000 pacientes que demostraron una reducción tanto en la recurrencia como de la muerte cardiovascular en pacientes que tomaban aspirina.

Ataques de isquemia transitoria (TIAs) y stroke o accidente cerebrovascular (ACV):

La aspirina es el tratamiento de elección para la profilaxis del stroke en pacientes con TIAs, aunque los ensayos que comparan la aspirina con ticlopidina en esta afección sugieren que la ticlopidina puede ser más efectiva. La eficacia de la aspirina se basa en 2 ensayos clínicos largos que hallaron que los pacientes que reciben aspirina después de experimentar un ataque de isquemia transitoria (TIA) tienen aproximadamente un 50% de reducción de accidentes cerebrovasculares y muertes relacionadas al stroke (Canadian Cooperative Study Group, 1978, Bousser et al, 1983, Revisado por Antiplatelet Trialist's Collaboration, 1988). El primer estudio demostró efectos benéficos de la aspirina en pacientes de sexo masculino solamente, Bousser halló efectos benéficos tanto en varones como en mujeres. La FDA de EEUU (Food and Drug Administration) aprobó esta indicación para la aspirina basada en la dosis de 1300 mg/día que fuera utilizada en estos estudios; un ensayo inglés comparó las dosis de 1300 mg versus 300mg/día y halló similares efectos benéficos en la prevención del stroke, con menores efectos gastrointestinales adversos. (UK-TIA Study Group, 1988)

Los ataques de isquemia transitorios debidos a enfermedad vascular responden mejor a la aspirina que los debidos a enfermedad vertebrobasilar. La aspirina también se utiliza luego de endarterectomía de la carótida (Fields y col.

1988). La aspirina no demostró ser eficaz en pacientes con stroke completo.

Prevención Pirmaria del IM: Dos ensayos clínicos muy largos estudiaron cuando la aspirina podría prevenir primariamente el IM en pacientes sanos, pero las conclusiones fueron opuestas. Un estudio norteamericano reportó que 325 mg de aspirina día por medio puede reducir en un 44% el IM; este efecto benéfico fue observado para pacientes de 50 años de edad o mayores (Phisician's Health Study Research Group, 1989). El uso de aspirina fue asociado a un no estadístico riesgo de accidente cerebrovascular. Por otro lado, un ensayo clínico británico demostró no producir beneficios en la prevención del IM con 500 mg/día de aspirina (Peto y col, 1988). Este último estudio tiene pocos sujetos reclutados y utilizó una dosis alta de aspirina, probablemente esas sean la causa que explica la falta de beneficios. Muchos médicos utilizaron los resultados del Ensayo Americano para justificar los pacientes sanos pero con riesgo coronarios que fueron tratados. (Field et al, 1988).

Infarto agudo de miocardio: El ISIS-2 trial (1988) también ensayó los efectos de aspirina sola versus placebo en pacientes con infarto agudo de miocardio. El grupo que recibió aspirina (162 mg/día) experimentó un 23% de reducción en la mortalidad vascular sin un riesgo de hemorragia incrementado. El mismo estudio identificó beneficios si se agregada estreptokinasa en estos pacientes.

Enfermedad vascular periférica: Un ensayo clínico randomizado evaluó la actividad antiplaquetaria de la aspirina para prevenir la progresión de la enfermedad vascular periférica en pacientes con enfermedad vascular preexistente. Se administró aspirina (330 mg/día) y aspirina (330mg/día) más dipiridamol (75 mg/día) y se comparó con un grupo con placebo. La combinación de agentes antiplaquetarios fue efectiva en retardar la progresión de la enfermedad arterial oclusiva.

Otros AINEs: (analgésicos antipiréticos y antiinflamatorios no esteroideos): como indometacina, ibuprofeno, ácido mefenámico, piroxicam pueden inhibir la agregación plaquetaria, pero sus efectos difieren en potencia y duración de acción ya que son inhibidores reversibles de la cicloxigenasa, además no se ha podido demostrar en la clínica su eficacia en la profilaxis de la trombosis.

DIPIRIDAMOL

Este agente antiplaquetario ha sido estudiado solo y en combinación con aspirina para profilaxis y tratamiento de numerosas enfermedades vasculares arteriales.

El dipiridamol ejerce sus efectos antiplaquetarios por inhibir en parte la fosfodiesterasa que degrada al AMPc, el incremento de AMPc potencia la actividad antiplaquetaria de la prostaciclina o PGI₂ que se sintetiza y libera en las paredes vasculares. El dipiridamol también inhibe la captación de adenosina por la plaqueta, de este modo se acumula adenosina que se une a los receptores de membrana en la plaqueta y aumenta los niveles de AMPc en la plaqueta (Fitzgerald, 1987)

El dipiridamol tiene su concentración plasmática pico a la 1-2 horas de la administración oral. La vida media es de cerca de 10 horas.

El dipiridamol fue aprobado en EEUU como terapia coadyuvante de la warfarina en la prevención de complicaciones de enfermedades tromboembólicas en reemplazo valvular. La dosis recomendada es de 75 - 100 mg 4 veces por día. Estudios posteriores demostraron beneficios con la utilización de dipiridamol en pacientes con enfermedad vascular periférica, bypass coronario y en las angioplastias. El dipiridamol también parece ser útil en la prevención del stroke o infarto de miocardio.

Los efectos colaterales de dipiridamol consisten en trastornos gastrointestinales, mareos y cefalea.

SULFINPIRAZONA

Este agente es un inhibidor reversible de ciclooxigenasa. En los diferentes estudios no ha demostrado beneficios como monoterapia o como coadyuvante de la aspirina en la profilaxis de enfermedad coronaria o en ataques transitorios de isquemia. No está probada su utilidad como agente antitrombótico.

PROSTACICLINA Y ANÁLOGOS

La prostaciclina o PGI₂ es un potente antiagregante plaquetario, capaz de desagregar plaquetas. Su mecanismo de acción al unirse al receptor en las plaquetas produce un incremento de AMPc, facilitando el paso de calcio hacia los depósitos interiores. Efectos semejantes produce la PGE₁, se han sintetizado análogos

de PGI₂ como la cabaciclina, illoprost y ciprostone tratando de preservar al máximo el efecto antiagregante y minimizando la acción vasodilatadora, estos agentes se hallan todavía en estudios clínicos. También se halla en estudios un análogo de PGE₁, el epoprostenol, que es más potente pero ejerce efectos vasculares además de antiplaquetarios, por lo que produce una intensa vasodilatación.

Recientemente se ha descubierto *El octabimato* es una nueva sustancia no prostanoide agonista del receptor plaquetario de prostaciclina, que no posee efectos vasculares.

TICLOPIDINA

Es un inhibidor plaquetarios que está siendo evaluado en numerosos ensayos de eficacia en pacientes con trastornos vasculares y tromboembólicos.

Mecanismo de acción. La ticlopidina bloquea los receptores plaquetarios para fibrinógeno e impide la interacción plaquetaria con el factor von Willebrand. El efecto primario de la ticlopidina sobre la función plaquetaria es la inhibición del ADP que produce agregación y además previene la expresión del receptor de fibrinógeno. La ticlopidina también modifica la respuesta de las plaquetas a otros agonistas, incluyendo ácido araquidónico, colágeno, adrenalina e ionoforos de calcio, induciendo un defecto "trombasténico".

La ticlopidina no tiene efectos sobre la actividad de ciclooxigenasa plaquetaria o la generación de tromboxano.

Se absorbe aproximadamente un 90% por vía oral alcanzando una concentración máxima a las 1-3 horas de su administración. Su efecto antiagregante comienza al segundo día de su administración pero no cesa hasta 9-10 días después de suspender el tratamiento. Luego de su administración oral se recupera aproximadamente el 60% de una dosis en orina y un 25% en las heces.

Efectos sobre la hemostasia: La ticlopidina es un potente inhibidor de la función plaquetaria. Voluntarios que recibieron ticlopidina han producido una prolongación del tiempo de sangría de 2 a 5 veces, efecto que es mucho mayor que el producido por los antiplaquetarios. La activación plaquetaria, medida por la liberación de serotonina, malondialdehído y producción de

tromboxano A₂ y enlace de fibrinógeno a las plaquetas, es marcadamente reducida cuando se ponen en contacto con ticlopidina. El mayor efecto es la inhibición de la agregación inducida por ADP, produciendo inhibición de las 2 vías de la agregación, la primaria y la secundaria. Este efecto comienza a los 1-2 días y el pico máximo ocurre a los 5 días de la administración. Otro efecto antitrombótico de la ticlopidina es la reducción plasmática de fibrinógeno y la disminución de la viscosidad de la sangre (Palaretti et al., 1988)

Indicaciones: Las indicaciones exactas para la ticlopidina aún no han sido establecidas. Se ha estudiado en numerosos trastornos cardiovasculares: Enfermedad vascular periférica (diabética y aterosclerótica), angina, infarto de miocardio, enfermedad cerebrovascular, y en injertos vasculares protésicos. Todavía falta determinar cuando la ticlopidina tiene eficacia en estos trastornos y cuando es superior a los agentes antiplaquetarios existentes.

Enfermedad vascular periférica: La ticlopidina parece ser más benéfica en pacientes con enfermedad vascular periférica no diabéticos (síndromes de claudicación, fenómenos de Raynaud, úlceras de pie).

Enfermedad cardíaca: No tiene acciones beneficiosas en pacientes con angina crónica estable. Los pacientes con infarto agudo de miocardio que recibieron ticlopidina, normalizaron la actividad plaquetaria y redujeron la medida del infarto. Sin embargo no hay datos que demuestren que la ticlopidina reduce la mortalidad por IM o que sea superior a otros antiplaquetarios.

Enfermedad cerebrovascular: La mayoría de los estudios de ticlopidina se centralizaron en la prevención del accidente cerebrovascular en pacientes de alto riesgo. Los beneficios de la ticlopidina fueron evidentes tanto en hombres como en mujeres, se estudiaron más de 4000 pacientes con enfermedad cerebrovascular, pudiendo ser esta una de las principales indicaciones de este agente.

Prótesis vasculares: Numerosas situaciones clínicas involucran a las prótesis vasculares en eventos trombóticos. Se ha utilizado ticlopidina para mantener permeabilidad vascular. Se demostró eficacia en pacientes con shunt arteriovenosos. Los estudios en que se usó ticlopidina para prevenir la oclusión en bypass aortocoronario o injertos vasculares protésicos obtuvie-

ron resultados variables, dependiendo del material protésico empleado.

Enfermedad de las células en hoz: Dos estudios controlados con placebo tomaron la frecuencia de crisis de dolor o la mejoría en el estado cardiopulmonar como parámetros para evaluar la ticlopidina, en estos casos parece tener eficacia ya que la disminución de la viscosidad de la sangre por este agente parece ser el mayor beneficio en esta patología.

Dosis: Los estudios recientes recomiendan 250 mg de ticlopidina 2 veces por día en enfermedades cerebrovasculares, recordando que pueden pasar varios días hasta que aparezca la máxima inhibición de las plaquetas.

Efectos indeseables: A diferencia de otros antitrombóticos la producción de hemorragias parece ser un problema menor con ticlopidina. Los efectos adversos más frecuentes son trastornos gastrointestinales (náuseas, diarrea) y rash cutáneo. Menos comunes pero más graves pueden ser las toxicidades hematológicas, como neutropenia y agranulocitosis. Otros efectos descritos son anomalías en los test de función hepática y aumento de las concentraciones séricas de colesterol.

La administración conjunta con aspirina produce un efecto antiplaquetario sinérgico sin inducir un aumento de la tendencia a hemorragias. Los corticoides pueden revertir el tiempo de sangría prolongado producido por ticlopidina.

OTRAS DROGAS ANTIPLAQUETARIAS

Dos agentes bajo intensa investigación son inhibidores de tromboxano sintetasa y antagonistas del receptor de tromboxano A₂.

Comparado con aspirina, que inhibe la producción de tromboxano A₂ y otras prostaglandinas, el **dazoxiben**, **ditazol**, **picotamida** y **ridogrel**, son inhibidores de la tromboxano sintetasa e inhiben selectivamente la producción de tromboxano A₂ sin afectar la de prostaciclina, no han demostrado mayor eficacia que la aspirina. (Fiddler and Lumley, 1990)

Los antagonistas del receptor de TXA₂ (BM 13177; GR 32191) parecen tener mayor actividad antitrombótica que la aspirina.

La **picotamida** y el **ridogrel** actúan inhibiendo la tromboxano sintetasa y antagonizando el

receptor de TXA_2 , estos agentes necesitan estudiarse ya que existen razones teóricas que sugieren que serían superiores a todos los antiplaquetarios existentes. (Gresele y col. 1991)

Nuevos agentes antiplaquetarios: El rol de las interacciones plaqueta-plaqueta y plaqueta-pared vascular en las enfermedades tromboticas arteriales ha sido bien establecido y se han desarrollado numerosos agentes antiplaquetarios como antagonistas de receptor de TXA_2 , anticuerpos monoclonales contra el receptor de fibrinógeno, e inhibidores sintéticos del receptor del factor de von Willebrand. En estudios animales se vio que los anticuerpos monoclonales contra el receptor de fibrinógeno previenen la reoclusión luego de la terapia trombolítica.

Los péptidos sintéticos derivados del veneno de víbora que inhiben el receptor de fibrinógeno, tienen potente actividad antiplaquetaria en estudios en animales de experimentación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Akikazu Takada y Yumiko Takada. The physiology of the fibrinolytic system. Japanese Journal of Physiology, 43, 1-19, 1993.

-Melmon and Morelli's, Clinical Pharmacology, Basic Principles in therapeutics. 3a. ed. 1992

-Rang y Dale. Farmacología, 1ra. edición, 1993.

-Velazquez. Farmacología. 14 edición. 1992

-Goodman y Gilman, Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 8a. edición. 1990.

-Goth, Farmacología Médica, 13 edición, 1992

-Harvey-Champe; Pharmacology, Lippincott's Illustrated Reviews, 1992.

-Zoldheyi P. et al. Recombinant hirudin in patients with chronic, stable coronary artery disease. Circulation, Vol.5, Nro.5, 2015-2021, noviembre de 1993

-Arjan A. van den Bos et al. Safety and efficacy of recombinant hirudin (CGP 39 393) versus heparin in patients with stable angina undergoing coronary angioplasty. Circulation, Vol.5, Nro.5, 2058-2067, noviembre de 1993)

-Katzung, B. Basic and Clinical Pharmacology, 5ta. edición 1992.

Smith y Reynard, Farmacología, 1ra. edición 1993.

Collen, D. Lijnen H.. Molecular mechanism of thrombolysis implications for therapy. Biochem. Pharmacol. 40:177-186, 1990.