
Avances en el tratamiento antitrombótico
Advances in anti-thrombotic therapy

J.A. Páramo

RESUMEN

Los avances experimentados en el conocimiento de los mecanismos de la trombogénesis han permitido el desarrollo de nuevos fármacos antitrombóticos, anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios y fibrinolíticos. Aunque la mayoría de ellos se encuentra aún en fase de investigación clínica, las heparinas de bajo peso molecular, los antagonistas del receptor IIb/IIIa plaquetar, los inhibidores del receptor para el ADP y las nuevas moléculas fibrinolíticas han demostrado su eficacia en el ámbito clínico, tanto en la prevención como en el tratamiento de trombosis venosas y arteriales. En la actualidad se investigan nuevos compuestos con capacidad antitrombótica basados en la modulación de la función de la pared vascular.

Palabras clave: Trombosis. Anticoagulantes. Antiagregantes plaquetarios. Fibrinolíticos.

ABSTRACT

Improved understanding of the mechanisms of thrombogenesis has led to the discovery of new antithrombotic agents, anticoagulants, antiplatelets and fibrinolytics. Although most of them are still under development, low molecular weight heparins, glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists, inhibitors of the ADP receptor of platelets and new fibrinolytics have already proved their efficacy in the clinical setting. Compounds are being developed that have the potential to prevent and treat thrombosis by modulating vessel wall function.

Key words. Thrombosis. Anticoagulants. Antiplatelets. Fibrinolytics.

ANALES Sis San Navarra 2001; 24 (1): 39-49.

Servicio de Hematología. Clínica Universitaria.
Universidad de Navarra. Pamplona.

Aceptado para su publicación el 18 de octubre de 2000.

Correspondencia

Servicio de Hematología. Clínica Universitaria
Avda. Pío XII, s/n
31008 Pamplona
Pamplona
Tfno. 948 296397
Fax 948 296500
E-mail: japaramo@unav.es

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades vasculares, que comprenden tres categorías principales, la enfermedad cardíaca aterosclerótica, los accidentes cerebrovasculares y el tromboembolismo venoso constituyen la principal causa de mortalidad en los países occidentales y, por consiguiente, en España donde representan el 50,5%, lo que supone en términos absolutos 140.000 fallecimientos/año y conllevan una elevada tasa de mortalidad como consecuencia del fenómeno trombótico, manifestada como parálisis, disfunción cardíaca o síndrome post-flebítico^{1,2}.

Lo característico y común a todos estos procesos es que la oclusión de un vaso sanguíneo por un trombo, como consecuencia de una exagerada respuesta del mecanismo hemostático, va a ser desencadenante del síndrome clínico. Los avances experimentados en el conocimiento de los mecanismos que intervienen en la trombogénesis ha constituido la base para el desarrollo de los nuevos fármacos antitrombóticos.

Patogenia de la trombosis

Hace aproximadamente 150 años Virchow propuso una triada de factores para explicar la patogenia de la trombosis: cambios en la pared vascular, anomalías del flujo sanguíneo y alteración de los componentes de la coagulación que favorecen una situación de hipercoagulabilidad, la cual sigue vigente en la actualidad. La activación de las plaquetas y de los mecanismos de coagulación promueve la aparición de trombosis, un proceso que se ve modulado por proteínas anticoagulantes circulantes y por el sistema fibrinolítico; la pared vascular emerge como una compleja estructura de naturaleza antitrombótica en su forma natural, pero que se transforma a un fenotipo protrombótico cuando es activada o lesionada; por último, el flujo sanguíneo también es importante, no sólo porque facilita el aclaramiento de factores de coagulación activados, sino por favorecer el contacto de las plaquetas y otras células de la sangre con la pared vascular.

Coagulación y trombosis

En 1950 se establecieron dos vías distintas de activación de la coagulación: la vía extrínseca, que se monitoriza con el tiempo de protrombina, y la vía intrínseca que se mide con el tiempo de coagulación o el tiempo de tromboplastina parcial. En la actualidad se asume que la activación de la coagulación *in vivo* se inicia tras exposición del factor tisular (FT) localizado en el núcleo necrótico de las placas ateroscleróticas o expuesto tras lesión vascular. El FT se une al factor VII y el complejo resultante activaría los factores IX y X de la coagulación (Fig. 1). En presencia de calcio, el factor X se une al factor V sobre superficies fosfolípídicas (presentes en la membrana de las plaquetas) para formar el complejo protrombinasa, el cual a su vez activa la protrombina para generar la trombina, que constituye un enzima central en el mecanismo hemostático, ya que activa las plaquetas y los factores V, VIII y X, y convierte el fibrinógeno en fibrina. La coagulación sanguínea es modulada por tres sistemas: la antitrombina, que en presencia de su cofactor heparina inhibe la trombina y otros factores de la coagulación, la proteína C que es activada por el complejo trombina-trombomodulina y actúa como anticoagulante degradando los factores Va y VIIIa, y el sistema inhibidor de la vía extrínseca (TFPI) que, formando un complejo con el factor Xa, inactiva el factor VIIa³.

Plaquetas y trombosis

Las plaquetas van a jugar un papel esencial en la trombogénesis, contribuyendo decisivamente a los procesos de vasoespasmo, aterosclerosis y trombosis característicos de numerosas enfermedades vasculares localizadas en el territorio arterial.

En la formación de un trombo arterial intervienen los procesos de adhesión, activación y agregación plaquetar. Cuando se produce una lesión vascular, la matriz subendotelial queda expuesta al torrente circulatorio. Esta matriz contiene sustancias que inducen la adhesión de plaquetas al endotelio a través del receptor GpIb/IX. La activación plaquetaria se consigue a

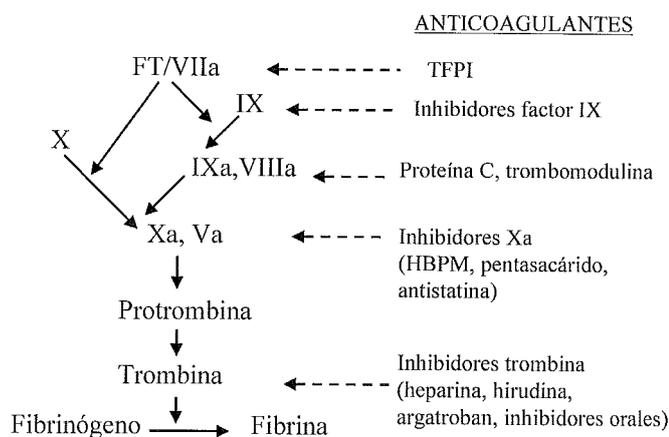


Figura 1. Mecanismo de acción de los nuevos fármacos anticoagulantes.

través de un sistema de señales de transducción que implica a diversas sustancias que inducen un aumento de la concentración intracelular de calcio y la liberación de componentes intraplaquetarios como el tromboxano A₂ (TXA₂), que es un potente agonista de la activación plaquetaria, con actividad vasoconstrictora. La activación plaquetar conlleva en último término la activación de otra integrina, el receptor Gp IIb/IIIa. Una vez activado, este receptor es capaz de unirse al fibrinógeno soluble y a otros ligandos haciendo que las plaquetas se agreguen y formen un verdadero trombo. Así pues, la unión del fibrinógeno al receptor Gp IIb/IIIa plaquetario representa la vía final común de la formación del trombo arterial⁴.

TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO

Los avances en el conocimiento de los mecanismos moleculares que intervienen en la trombogénesis ha resultado en un desarrollo importante de nuevos fármacos antitrombóticos⁵.

Hasta mediados de 1980, la heparina, anticoagulantes orales y aspirina fueron los agentes antitrombóticos más utilizados en la práctica clínica.

La heparina es un mucopolisacárido sulfatado descubierto por McLean en 1916 e identificado como antitrombina por Abilgaard en 1968. Su mecanismo de acción fue dilucidado en 1972 por Rosenberg y Lindahl. La activación de la antitrombina es dependiente de una secuencia pentasacárida presente en un tercio de las moléculas de heparina, que se caracteriza por su alta afinidad por la antitrombina induciendo un cambio conformacional que facilita su interacción con la trombina.

Los anticoagulantes orales, identificados inicialmente en 1920 a raíz de una epidemia hemorrágica en ganado vacuno, fueron aislados por Link en 1948. Su mecanismo de acción fue dilucidado en la década de 1970, estableciéndose que actuaban como antivitaminas K, es decir, bloquean la δ -carboxilación de factores de coagulación vitamino-K dependientes (II, VII, IX y X).

El ácido acetil salicílico (aspirina) fue introducido en la práctica médica al inicio del siglo XX. A finales de 1970, Vane demostró que la aspirina inhibe la síntesis de prostaglandinas y en 1975 Roth y Majerus establecieron su exacto mecanismo de acción, que consiste en la acetilación irre-

versible del enzima ciclooxigenasa plaquetar e inhibición de la generación de TXA₂⁶.

Nuevos anticoagulantes

En la tabla 1 y figura 1 se muestran los principales agentes anticoagulantes y su mecanismo de acción.

Tabla 1. Nuevos fármacos anticoagulantes.

- Heparina no fraccionada
- Heparinas de bajo peso molecular
- Pentasacárido
- Heparinoides
- Proteína C
- Trombomodulina
- Antistatina
- Inhibidores directos de la trombina
 - Hirudina
 - Hirulog
 - Argatroban
 - Napsagatran
 - Inogatran
 - Efegatran

Heparinas de bajo peso molecular (HBPM)

Son preparados obtenidos por depolimerización de la heparina no fraccionada, con peso molecular entre 4.000 y 6.500 Da, cuyo efecto anticoagulante se basa en actuar como cofactores de la antitrombina para inhibir preferentemente el factor Xa y, en menor proporción, a la trombina. Las mayores ventajas de estos preparados sobre la heparina no fraccionada radican en su vida media más prolongada y respuesta más predecible. Además, el riesgo de trombocitopenia y osteoporosis es menor con los preparados de heparinas de bajo peso molecular (HBPM)⁷.

Las HBPM han sido evaluadas con buenos resultados en la prevención y tratamiento del tromboembolismo venoso y el tratamiento de la angina inestable^{8,12}. También son prometedores los resultados obtenidos en la prevención de la restenosis postangioplastia y del ictus isquémico. Un avance importante con estos fármacos es la posibilidad de su administración en régimen ambulatorio¹³.

Inhibidores directos de la trombina

Por su capacidad para inactivar tanto la trombina libre como la fijada a la superficie de la fibrina estas sustancias poseerían ventajas adicionales sobre las heparinas no fraccionada y de bajo peso molecular. Los inhibidores directos de la trombina que han sido más evaluados desde el punto de vista clínico incluyen la hirudina, análogos semisintéticos y pequeñas moléculas sintéticas.

La hirudina, polipéptido de 65 aminoácidos, obtenido inicialmente a partir de saliva de sanguijuela *Hirudo medicinalis* y en la actualidad mediante ingeniería genética, es un potente inhibidor de la trombina que se ha utilizado en la prevención y tratamiento de la trombosis venosa, como coadyuvante de la trombolisis, en pacientes sometidos a angioplastia coronaria y en aquellos con síndromes coronarios agudos, fundamentalmente angina inestable e infarto agudo de miocardio sin onda Q^{14,15}. Algunos estudios han demostrado que la hirudina es más eficaz que la heparina no fraccionada y las HBPM en la prevención de trombosis en cirugía ortopédica de alto riesgo¹⁶. Sin embargo, su eficacia no ha sido demostrada de forma tan convincente en la prevención y tratamiento de la trombosis arterial y además existe un riesgo elevado de complicaciones hemorrágicas.

El papel de otros inhibidores directos de la trombina, como argatroban, inogatran y sustancias de administración oral está siendo evaluado en la actualidad en ensayos clínicos en la prevención y tratamiento de la trombosis venosa.

Otros anticoagulantes

Se han realizado diversos ensayos clínicos con inhibidores directos del factor Xa, como antistatina, con resultados prometedores en la prevención y tratamiento de la trombosis venosa. Asimismo, y basado en la alta afinidad por la antitrombina de la secuencia de heparina que contiene un pentasacárido, éste ha sido sintetizado y en la actualidad se está desarrollando como alternativa a las HBPM con resultados prometedores en la prevención de complicaciones trombóticas postoperatorias. La proteína C recombinante y los concentrados purificados de antitrombina están siendo

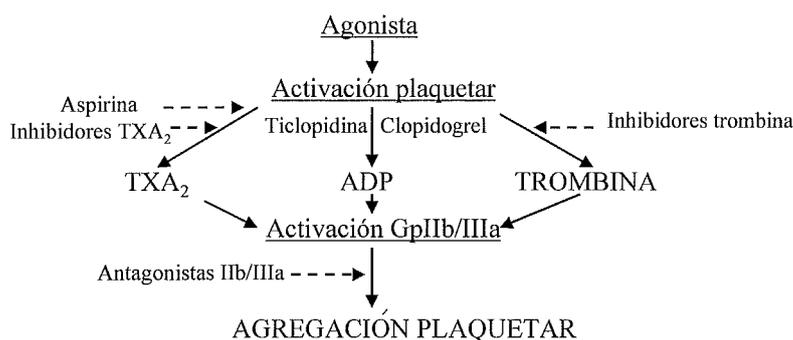


Figura 2. Mecanismo de acción de los antiagregantes plaquetarios.

evaluados en pacientes con coagulopatía de etiología séptica, la trombomodulina soluble en la prevención de trombosis postoperatoria en pacientes de alto riesgo y el TFPI se evalúa a nivel experimental en la prevención de trombosis arteriales⁵.

Nuevos antiagregantes plaquetarios

En la tabla 2 y figura 2 se muestran los principales fármacos antiplaquetarios y su mecanismo de acción.

Tabla 2. Fármacos antiagregantes plaquetarios.

- Inhibidores de la ciclooxigenasa: aspirina-triflusal
- Inhibidores receptor para ADP: ticlopidina-clopidogrel
- Inhibidores tromboxano-sintasa
- Inhibidores receptor tromboxano
- Acción combinada: ridogrel-picotamida
- Antagonistas GpIIb/IIIa
 - Anticuerpos: abciximab
 - Sintéticos: eptifibatide-tirofiban-lamifiban

Se han diseñado diversas estrategias para inhibir la función plaquetar, que incluyen la inhibición de la síntesis de prostaglandinas (aspirina, triflusal), la inhibición del enzima tromboxano-sintasa y de los receptores del tromboxano, la inhibición de los receptores para el ADP (tienopiridinas) y el bloqueo de los receptores plaquetarios IIb/IIIa, habiendo sido

los dos últimos grupos de fármacos los que más desarrollo han experimentado a nivel clínico en los últimos años¹⁷.

Inhibición del receptor para el ADP: Tienopiridinas

La ticlopidina y su análogo clopidogrel son antagonistas no competitivos, pero selectivos de la agregación plaquetar inducida por ADP, siendo el clopidogrel 40 a 100 veces más activo. La eficacia de la ticlopidina ha sido demostrada de forma convincente en pacientes con alto riesgo de procesos tromboembólicos arteriales, incluyendo accidentes cerebrovasculares isquémicos, cardiopatía isquémica y arteriopatía periférica, pero tiene el inconveniente potencial de producir depresión de la médula ósea con pancitopenia periférica, lo que obliga a una monitorización rigurosa¹⁸. Más recientemente se ha empleado clopidogrel que, si bien no está exento de efectos secundarios, habiéndose descrito casos de microangiopatía trombótica¹⁹, parece ser menos tóxico que la ticlopidina y posee un claro efecto beneficioso en la prevención de trombosis arteriales tras intervenciones coronarias^{20,21} y en síndromes cardiovasculares de naturaleza aterosclerótica, como ha podido demostrarse en el ensayo multicéntrico CAPRIE²².

Antagonistas GpIIb/IIIa

Por su mecanismo de acción se pueden considerar dos tipos de familias de fármacos antagonistas de la GpIIb/IIIa plaqueta-

ria: los que bloquean de forma permanente los receptores plaquetarios, como el abciximab, y los que inhiben de forma competitiva y reversible, siendo su efecto dependiente de la concentración plasmática, como es el caso de las moléculas sintéticas^{23,24}.

Abciximab

Se trata de un anticuerpo monoclonal de origen murino (7E3), que posteriormente ha sido modificado para reducir su inmunogenicidad originando el abciximab (Reopro), sustancia que se une al receptor GpIIb/IIIa e inhibe la unión de ligandos de adhesión como el fibrinógeno y el factor Willebrand, bloqueando así la formación del trombo.

El abciximab produce una inhibición plaquetaria dosis-dependiente, observándose una reducción de la función plaquetaria prácticamente completa cuando el 80% de los receptores están ocupados. La administración intravenosa en forma de bolus de una dosis de 0,25 mg/kg produce este nivel de ocupación de receptores, pero para asegurar una inhibición completa y sostenida se requiere una infusión posterior ajustada al peso del paciente. Entre los efectos secundarios de este fármaco, además del riesgo hemorrágico, destaca su capacidad inmunogénica, aunque ésta es significativamente inferior con los anticuerpos quiméricos que con los murinos. La trombocitopenia grave ha sido también descrita en los ensayos clínicos, con una frecuencia de 1,6-5%²⁵.

Moléculas sintéticas

Se han diseñado otro tipo de antagonistas de la GpIIb/IIIa de tipo competitivo, basados en la secuencia de reconocimiento arginina-glicina-aspartato (RGD) que existe en el fibrinógeno. El prototipo de estos péptidos sintéticos es el heptapéptido cíclico eptifibatide (integrelin). Otro enfoque, también de tipo competitivo, ha sido el mimetizar la secuencia RGD mediante la síntesis de pequeñas moléculas de derivados peptídicos y no peptídicos con el fin de superar los problemas de inestabilidad y tiempo de vida corto de los péptidos sintéticos. Constituyen ejemplos el lamifiban que es un peptidomimético y

el tirofiban (Agrastat), derivado no péptido. Alguno de estos preparados como el xemilofiban han sido diseñados para su administración por vía oral, si bien su utilización conlleva un aumento de complicaciones hemorrágicas²⁶.

Desde el punto de vista clínico, el abciximab se ha mostrado eficaz en pacientes con síndromes coronarios de alto riesgo, fundamentalmente aquellos que requieren procedimientos de intervencionismo coronario, como angioplastia o stent. También ha sido evaluado en pacientes con infarto agudo de miocardio. De los antagonistas sintéticos el eptifibatide y el tirofiban han mostrado asimismo un efecto beneficioso en pacientes con angina inestable de alto riesgo y los sometidos a angioplastia²⁷⁻³⁰.

Fibrinolíticos

La lisis del trombo coronario mediante la administración local o sistémica de agentes fibrinolíticos constituye una estrategia válida para evitar las consecuencias de la isquemia miocárdica. El efecto beneficioso del tratamiento fibrinolítico en el infarto agudo de miocardio (IAM) ha sido claramente establecido, con una reducción de la mortalidad precoz, que era superior al 15% en la época pretrombólisis, a menos de 10% en la actualidad. Además la reperfusión precoz consigue mejorar la función ventricular y, por consiguiente, la supervivencia a largo plazo³¹⁻³⁴.

Desde el punto de vista histórico los mayores hitos en el tratamiento trombolítico han sido la demostración por autopsia de un trombo coronario en un paciente con IAM por Herrick en 1912 y la confirmación angiográfica del papel etiológico del trombo en el 90% de los pacientes por De Wood en 1980. La primera utilización de trombolíticos en IAM se realiza por Fletcher y col en 1958 y, en 1969, Chazov administró estreptoquinasa por vía coronaria, esquema que fue posteriormente reintroducido con éxito por Rentrop en 1979. En estudios posteriores se demuestra que la administración de un agente fibrinolítico por vía intravenosa en dosis elevadas consigue importantes tasas de recanalización coronaria, siendo éste el esquema más difundido en la actualidad.

Los trombolíticos más utilizados en el IAM son estreptoquinasa, t-PA, APSAC y uroquinasa (Tabla 3). Todos ellos se comportan como activadores del plasminógeno, convirtiendo este proenzima en el enzima activo plasmina, que degrada fibrina originando productos de degradación -PDF- (Fig. 3). Algunos autores los han clasificado en agentes de primera generación, que incluirían estreptoquinasa y uroquinasa, de segunda generación como el activador tisular del plasminógeno, prouroquinasa y complejos acilados de estreptoquinasa-plasminógeno y de tercera generación como estafiloquinasa, que se encuentra en fase de investigación clínica^{35,36}.

Tabla 3. Fármacos fibrinolíticos.

- Estreptoquinasa
- Uroquinasa
- rt-PA
- Prouroquinasa
- Variantes rt-PA: Reteplase-TNKt-PA
- Estafiloquinasa

La estreptoquinasa es una proteína bacteriana producida por el estreptococo β -hemolítico que se caracteriza por activar indirectamente el sistema fibrinolítico, formando un complejo previo con el plasminógeno que induce un cambio conformacional que permitirá su conversión en

plasmina. Al no ser una proteína presente de forma natural, su administración puede provocar reacciones anafilácticas, así como la generación de anticuerpos.

La uroquinasa es una serin proteasa aislada de orina humana, medio de cultivo de células embrionarias de riñón humano y mediante ingeniería genética, que activa directamente el sistema fibrinolítico y no es inmunógena. A dosis terapéutica, tanto la estreptoquinasa como la uroquinasa inducen fibrinólisis sistémica, lo que ocasiona una tendencia hemorrágica importante.

El activador tisular del plasminógeno (t-PA) es una glicoproteína monocatenaria purificada inicialmente a partir de células de melanoma y que se obtiene en la actualidad mediante ingeniería genética (rt-PA). La principal característica del t-PA es su alta afinidad por la fibrina, la cual favorece la activación del plasminógeno a través de la formación de un complejo ternario que permite la generación local de plasmina y la degradación de la fibrina "in situ", fuera del alcance de los inhibidores.

La prouroquinasa es un precursor de la uroquinasa aislado a partir de orina humana y en la actualidad obtenido con técnicas de ingeniería genética. La prouroquinasa puede convertirse en uroquinasa por acción de la plasmina, pero también posee actividad intrínseca, ya que es capaz de

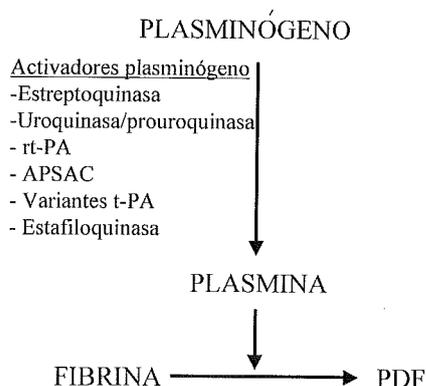


Figura 3. Mecanismo de acción de los nuevos fármacos fibrinolíticos.

activar el plasminógeno unido a fibrina parcialmente degradada por plasmina.

Los complejos acilados de estreptoquinasa y plasminógeno (APSAC) se obtienen químicamente mediante la introducción de un grupo acilo en la molécula del proenzima y acoplamiento con estreptoquinasa. Estas sustancias poseen elevado poder trombolítico pues, al menos teóricamente, son activas únicamente a nivel de la superficie de la fibrina, donde tiene lugar un proceso de deacilación espontánea y liberación local del enzima activo, mientras que la acilación impide su neutralización por los inhibidores circulantes. Poseen una vida media larga, aproximadamente 90 minutos, por lo que pueden ser administrados en forma de bolus intravenoso.

Diversos estudios multicéntricos realizados en la última década (GISSI-SIS-GUSTO, etc.) han demostrado que estos agentes reducen de forma significativa la mortalidad en pacientes con IAM³⁷⁻⁴⁰ y que la precocidad en la administración del fármaco (primeras 6 horas desde el inicio de los síntomas) es más importante que el tipo de tratamiento administrado⁴¹.

Nuevos fibrinolíticos

Retepase. Se trata de una variante del t-PA que posee una vida media más larga (13-16 minutos comparado con 3-6 minutos del rt-PA). Se ha demostrado en varios estudios (GUSTO-III, RAPID, INJECT, COBALT) que esta molécula, administrada en forma de bolus I.V. de 10MU (en dos dosis), consigue recanalización completa en un porcentaje similar o superior a la que se consigue con otros trombolíticos de segunda generación, por lo que teniendo en cuenta la facilidad de administración podría constituir una alternativa válida al régimen de dosis acelerada de t-PA⁴².

TNK-t-PA. Se diferencia de la molécula nativa en que tiene sustituciones de aminoácidos en tres lugares: (T:treonina por asparagina; N:asparagina por glutamina; K: lisina, histidina y 2 argininas por 4 alaninas). Ello le confiere vida media más prolongada, mayor especificidad por la fibrina y menor efecto sobre la coagulación a nivel sistémico, mayor resistencia a la inhibición por el PAI-1 (principal inhibidor plas-

mático del t-PA) y mayor actividad sobre coágulos ricos en plaquetas. Además, la mayor vida media del TNK-tPA permite su administración en dosis única por vía intravenosa en forma de bolus. Estudios preliminares en pacientes con IAM han demostrado que es posible recanalización completa en 57-64%, cifras comparables a las obtenidas con otros agentes.

Estafiloquinasa. Se trata de una proteína de origen bacteriano similar a la estreptoquinasa que se obtiene en la actualidad mediante ingeniería genética. Actúa a través de la formación de un complejo plasmina-estafiloquinasa que posee mayor especificidad por la fibrina que el complejo estreptoquinasa-plasminógeno e induce menor fibrinólisis sistémica y, por tanto, un menor riesgo de complicaciones hemorrágicas. Estudios recientes como el STAR han demostrado que puede constituir una alternativa válida al tratamiento fibrinolítico estándar con escasos efectos adversos⁴³.

Otros trombolíticos en fase de investigación clínica. Se han diseñado diversos mutantes de t-PA y uroquinasa, activadores del plasminógeno obtenidos a partir de saliva de murciélago *Desmodus rotundus* y activadores combinados con anticuerpos antiplaquetares y antifibrina, cuya eficacia está siendo evaluada en diferentes ensayos clínicos.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS

Dos nuevas clases de agentes antitrombóticos, HBPM y antagonistas IIb/IIIa han demostrado evidentes beneficios sobre los antitrombóticos convencionales en numerosos ensayos clínicos controlados analizando series amplias.

Las HBPM constituyen en la actualidad la pauta de elección en la profilaxis y tratamiento del tromboembolismo venoso, con la ventaja de poder ser administrados ambulatoriamente sin precisar controles de laboratorio.

En la angina inestable e infarto de miocardio sin ST elevada se administrará aspirina a todos los pacientes sin contraindicaciones, en cuyo caso puede sustituirse por una tienopiridina (ticlopidina o clopi-

dogrel). Existe, asimismo, indicación de HPBM durante los primeros días de hospitalización. En noviembre de 1999, el Ministerio de Sanidad y Consumo autorizó dos antagonistas IIb/IIIa, integrelín y tirofiban, para el tratamiento médico de la angina inestable e infarto de miocardio sin elevación de ST, fundamentalmente en aquellos pacientes considerados de alto riesgo.

El abciximab (Reopro) estaría indicado en los pacientes sometidos a angioplastia y stent coronario, debiendo completarse el tratamiento durante 15-30 días con la administración de una tienopiridina.

La hirudina ha demostrado superioridad sobre las HBPM en cirugía ortopédica de alto riesgo, si bien su administración conlleva un aumento de complicaciones hemorrágicas y su relación coste/beneficio precisa estudios adicionales. Es posible que otros inhibidores directos de la trombina, particularmente aquellos de administración oral, estén pronto disponibles para su uso clínico de forma rutinaria y puedan reemplazar a los anticoagulantes orales, si, como parece probable, su administración no precisa controles de laboratorio. Lo mismo podría decirse de los antagonistas IIb/IIIa de administración oral, muchos de los cuales se hayan en fase de intensa investigación clínica. Finalmente, si bien los trombolíticos de nueva generación, como el rt-PA y variantes, han demostrado gran eficacia en el tratamiento del infarto agudo de miocardio, el diseño de nuevas moléculas que permitan mayor agilidad en la administración y menores efectos secundarios puede suponer un importante avance en el tratamiento de estos pacientes.

Es probable que en el nuevo milenio se desarrollen nuevos fármacos antitrombóticos que modulen la actividad de la pared vascular, a través de un aumento de la síntesis de óxido nítrico, hecho que puede ser importante en el tratamiento de procesos de gran trascendencia clínica como la diabetes y la aterosclerosis⁴⁴. Por último, como en otros campos de la medicina, la terapia génica, bien modificando células endoteliales o favoreciendo el depósito local de fármacos, puede ser una de las

vías para el tratamiento antitrombótico en el futuro.

BIBLIOGRAFÍA

1. FUSTER V. Epidemic of cardiovascular disease and stroke: the three main challenges. *Circulation* 1999; 99: 1132-1137.
2. SÁEZ T, SUÁREZ C, BLANCO F, GABRIEL R. Epidemiología de las enfermedades vasculares en la población anciana española. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51: 864-873.
3. FURIE B, FURIE BC. Molecular and cellular biology of blood coagulation. *N Eng J Med* 1992; 326: 800-806.
4. GEORGE JN. Platelets. *Lancet* 2000; 355: 1531-1539.
5. HIRSH J, WEITZ JI. New antithrombotic agents. *Lancet* 1999; 353: 1431-1436.
6. MUELLER RL, SCHEIDT S. History of drugs for thrombotic disease. Discovery, development, and directions for the future. *Circulation* 1994; 89: 432-449.
7. ROCHA E, PÁRAMO JA, SARRÁ J. Heparinas de bajo peso molecular. *Med Clin (Barc)* 1993; 100: 620-627.
8. PÁRAMO JA, ROCHA E. Heparinas de bajo peso molecular: una alternativa al tratamiento convencional. *Sangre* 1995; 40 (Supl. 3): 37-40.
9. PÁRAMO JA, HERMIDA J, PANIZO C, ROCHA E. Tratamiento anticoagulante del tromboembolismo venoso. En: *Clínicas Médicas de España*. Vol 1, Nº 3. Espinós D, Díaz-Rubio M (eds). Editorial Médica Panamericana 1996; 125-141.
10. HIRSH J. Low molecular weight heparin. A review of the results of recent studies of the treatment of venous thromboembolism and unstable angina. *Circulation* 1998; 98: 1575-1582.
11. Fragmin and fast revascularisation during instability in coronary artery disease (FRISC II) investigators. Long-term low-molecular-mass heparin in unstable coronary-artery disease. FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet* 1999; 354: 701-707.
12. ROCHA E, PANIZO C, LECUMBERRI M. Tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa. *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 224-235.
13. DUNN AS, COLLIER B. Outpatient treatment of deep vein thrombosis: translating clinical trials into practice. *Am J Med* 1999; 106: 660-669.
14. CANNON CP, BRAUNWALD E. Hirudin: initial results in acute myocardial infarction,

- unstable angina and angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25 (Suppl. 7): 30S-37S.
15. Organisation to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS-2) Investigators. Effects of recombinant hirudin (lepidurin) compared with heparin on death, myocardial infarction, refractory angina and revascularization procedures in patients with acute myocardial ischaemia without ST elevation: a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 429-438.
 16. ERIKSSON BI, WILLE-JORGENSEN P, KALEBO P, MOURET P, ROSENCHER N, BOSCH P *et al*. A comparison of recombinant hirudin with a low-molecular weight heparin to prevent thromboembolic complications after total hip replacement. *N Eng J Med* 1997; 337: 1329-1335.
 17. CAIRNS JA, THÉROUX P, LEWIS HD, EZEKOWITZ M, MEADE TW, SUTTON GC. Antithrombotic agents in coronary artery disease. *Chest* 1998; 114: 611S-633S.
 18. QUINN MJ, FITZGERALD DJ. Ticlopidine and clopidogrel. *Circulation* 1999; 100: 1667-1672.
 19. BENNET CL, CONNORS JM, CARWILE JM, MOAKE JL, BELL WR, TARANTOLO SR *et al*. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. *N Eng J Med* 2000; 342: 1773-1777.
 20. RUPPRECHT HJ, DARIUS H, BORKOWSKI U, VOIGTLANDER T, NOWAK B, GENTH S *et al*. Comparison of antiplatelet effects of aspirin, ticlopidine, or their combination after stent implantation. *Circulation* 1998; 97: 1046-1052.
 21. MOUSSA I, OETGEN M, ROUBIN G, COLOMBO A, WANG X, IYER S, *et al*. Effectiveness of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin in preventing stent thrombosis after coronary stent implantation. *Circulation* 1999; 99: 2364-2366.
 22. CAPRIE Steering Committee. A Randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-1339.
 23. MADAN M, BERKOWITZ SD, TCHENG JE. Glycoprotein IIb/IIIa integrin blockade. *Circulation* 1998; 98: 2629-2635.
 24. TOPOL EJ, BYZOVA TV, PLOW EF. Platelet IIb/IIIa blockers. *Lancet* 1999; 353: 227-231.
 25. DASGUPTA H, BLANKENSHIP JV, WOOD GC, FREY CM, DEMKO SL, MENAPACE FJ. Thrombocytopenia complicating treatment with intravenous glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors: a pooled analysis. *Am Heart J* 2000; 140: 206-211.
 26. VORCHHEIMER DA, FUSTER V. Oral platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists: the present challenge is safety. *Circulation* 1998; 97: 312-314.
 27. TOPOL EJ. Toward a new frontier in myocardial reperfusion therapy. Emerging platelet preeminence. *Circulation* 1998; 97: 211-218.
 28. CHESEBRO JH, BADIMON JJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade in unstable coronary disease. *N Eng J Med* 1998; 338: 1539-1540.
 29. ADGEY AAJ. An overview of the results of clinical trials with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. *Eur Heart J* 1998; (Suppl 1): D10-D21.
 30. HAMM CW, HEESCHEN C, GOLDMAN B, VAHANIAN A, ADGEY J, MACAYA C *et al*. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. *N Engl J Med* 1999; 340: 1623-1629.
 31. PÁRAMO JA, ROCHA E. Trombolisis intravenosa en el infarto agudo de miocardio: Expectativas y realidades. *Med Clin (Barc)* 1991; 97: 629-634.
 32. Fibrinolytic Therapy Trialist's collaborative group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994; 342: 311-322.
 33. PÁRAMO JA, MUÑOZ MC, RODRÍGUEZ-CALVILLO M, ROCHA E. Terapéutica trombolítica. *Rev Iberoamer Tromb Hemostasia* 1997; 10 (Supl 1): 12-20.
 34. PÁRAMO JA. Tratamiento trombolítico en el infarto agudo de miocardio. *Rev Iberoamer Tromb Hemostasia* 1999; 12: 30-36.
 35. CAIRNS JA, KENNEDY W, FUSTER V. Coronary thrombolysis. *Chest* 1998; 114: 634S-657S.
 36. WHITE HD, VAN DE WERF FJJ. Thrombolysis for acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 1632-1646.
 37. GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'infarto miocardico). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; 1: 397-401.
 38. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 2: 349-360.

39. ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-3: A randomised trial of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41299 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1992; 339: 753-770.
40. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Eng J Med* 1993; 329: 673-682.
41. BOERSMA E, MAAS ACP, DECKERS JW, SIMMONS M. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996; 348: 771-775.
42. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO-III) Investigators. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. *N Eng J Med* 1997; 337: 1118-1123.
43. Assessment of the safety and efficacy of a new thrombolytic (ASSENT-2) investigators. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double blind randomised trial. *Lancet* 1999; 354: 716-722.
44. COLLEN D. Staphylokinase: a potent, uniquely fibrin-selective thrombolytic agent. *Nature Med* 1998; 4: 279-284.