



## Pasado, presente y futuro de la terapia antitrombótica

Luis Fernando García-Frade Ruíz\*

### RESUMEN

El fenómeno trombotico constituye, en nuestros días, la principal causa de muerte en países desarrollados y en el nuestro.<sup>1</sup> Los avances en el conocimiento respecto al sistema de la coagulación, en su fase plaquetaria y en la cascada plasmática, han impulsado el desarrollo de nuevas técnicas diagnósticas que permiten, hoy día, obtener un diagnóstico específico de los factores de riesgo para trombo y la detección de alteraciones congénitas (trombofilias primarias).<sup>1,2</sup> El gran espectro clínico del fenómeno trombotico, como la trombosis venosa profunda, la tromboembolia pulmonar (en la actualidad se incluyen como una misma entidad en enfermedad tromboembólica venosa), la enfermedad coronaria, enfermedad carotídea, isquemia cerebral transitoria, accidente cerebrovascular, trombosis venosa cerebral, enfermedad arterial periférica, trombosis mesentérica, enfermedad renovascular, etc.; así como la gran lista de factores de riesgo, como: embarazo, puerperio, cirugía mayor, cirugía ortopédica, enfermedad maligna, fibrilación auricular, inmovilización, uso de anticonceptivos orales o terapia hormonal sustitutiva, enfermedades autoinmunitarias (como: síndrome antifosfolipídico, enfermedad de Behcet, etc.), obesidad, aterosclerosis, sepsis, viajes prolongados, diabetes mellitus, síndrome nefrótico, etc.; innovación de agentes farmacológicos para prevención y secundario de estos padecimientos se resume en la necesidad que tenemos todos los profesionales de la salud de la actualización en los conocimientos de esta enfermedad.

La terapia antitrombótica se divide, de manera general, en medidas mecánicas y farmacológicas. Entre las primeras están: las medias compresivas, la ambulancia temprana, compresión neumática intermitente, ejercicios antitrombóticos y los dispositivos, como la colocación de filtro en la vena cava inferior (transitorio o definitivo) y la colocación de endoprótesis vasculares.<sup>3</sup>

En este artículo se detallan las características de los distintos agentes farmacológicos y se abarca el pasado, presente y futuro de la terapia antitrombótica. (Para la mejor comprensión de este artículo se recomienda al lector revisar el sistema normal de la coagulación.)

**Palabras clave:** terapia antitrombótica, ASA, tienopiridinas, inhibidores de la fosfodiesterasa, inhibidores de la glicoproteína lib/IIla, inhibidores directos de la trombina

### ABSTRACT

The thrombotic phenomenon is, in our days, the leading cause of death in developed countries and nuestro.<sup>1</sup> advances in knowledge about the clotting system, phase platelet and plasma cascade, have driven the development of new diagnostic techniques that allow today to obtain a specific diagnosis of the risk factors for thrombus detection and congenital abnormalities (thrombophilias primary) <sup>1,2</sup> The large clinical spectrum of thrombotic phenomena, such as deep vein thrombosis, thromboembolism lung (now included as a single entity in venous thromboembolic disease), coronary artery disease, carotid disease, transient ischemic attack, stroke, cerebral venous thrombosis, peripheral arterial disease, mesenteric thrombosis, renovascular disease, etc., and the long list of risk factors such as pregnancy, postpartum period, major surgery, orthopedic surgery, malignant disease, atrial fibrillation, immobilization, use of oral contraceptives or hormone replacement therapy, autoimmune diseases (such as antiphospholipid syndrome, Behcet's disease, etc. ), obesity, atherosclerosis, sepsis, prolonged travel, diabetes mellitus, nephrotic syndrome, etc., innovation and pharmacological agents for secondary prevention of these diseases is summarized in the need for us all health professionals in the update knowledge of this disease.

Antithrombotic therapy is divided, in general, in mechanical and pharmacological measures. Among the former are: compression stockings, early ambulation, intermittent pneumatic compression, antithrombotic exercises and devices, such as placing a filter in the inferior vena cava (temporary or permanent) and stenting vasculares.<sup>3</sup>

This article details the features of different pharmacological agents and covers the past, present and future of antithrombotic therapy. (For a better understanding of this paper recommends the reader review the normal coagulation system.)

**Key words:** antithrombotic therapy, ASA, thienopyridines, phosphodiesterase inhibitors, glycoprotein IIb / IIIa inhibitors, direct thrombin

\* Médico internista. Coordinador de Enseñanza del Hospital San Ángel Inn del Sur, México DF.

Correspondencia: Dr. Luis Fernando García Frade Ruiz. Correo electrónico: doctorfrade@gmail.com

Este artículo debe citarse como: García-Frade RLF. Pasado, presente y futuro en la terapia antitrombótica. Med Int Mex 2010;26(3):383-389.

www.nietoeditores.com.mx

### Agentes con acción en la fase plaquetaria de la coagulación

#### Ácido acetilsalicílico

El ácido acetilsalicílico es un derivado de *Saliz alba*, mismo que después de haberse utilizado con fines antipiréticos durante varios años, no fue sino hasta la década de 1940 que se conocieron sus efectos hemo-

rrágicos y veinte años después se reconoció que dichos efectos eran mediados a través de las plaquetas. En 1971 se conocieron sus efectos en la vía del ácido araquidónico, en 1975 su inhibición sobre el tromboxano  $A_2$  ( $TXA_2$ ) y en 1978 se reconoció que su efecto sobre la ciclooxigenasa 1 (COX-1) era a través de acetilación.<sup>4</sup>

El  $TXA_2$  es un potente agonista de la activación plaquetaria, mismo que se forma a partir del ácido araquidónico a través de la enzima COX-1. El ácido acetilsalicílico inhibe la COX-1 de manera irreversible mediante acetilación, con lo que previene la formación de  $TXA_2$  y así disminuye uno de los varios agonistas plaquetarios que existen, por lo que no inhibe por completo la función plaquetaria. La dosis antitrombótica del ácido acetilsalicílico es de aproximadamente 100 mg. Una dosis única diaria es suficiente para inhibir la función de la plaqueta a lo largo de su vida (8 a 12 días).<sup>4,6,7,8</sup>

El ácido acetilsalicílico se absorbe rápidamente a partir del tubo digestivo, alcanza un pico máximo a las dos horas y tiene una vida media de 2 a 15 h, dependiendo de la dosis. El inicio de la acción antiplaquetaria es rápido, cerca de 30 minutos.<sup>4</sup>

El principal efecto adverso del ácido acetilsalicílico es la hemorragia, con una incidencia de sangrado gastrointestinal mayor de 1 a 2 por cada 1000 pacientes al año.<sup>4</sup>

Es posible que ciertos subgrupos de pacientes muestren resistencia a los efectos antitrombóticos del ácido acetilsalicílico, quizá por mutaciones en la COX-1, por aumento en la liberación de  $TXA_2$  a partir de la COX-2, hiperactividad plaquetaria (diabetes), aumento de la adhesión plaquetaria (cambios en el receptor del colágeno), entre otros.<sup>5</sup>

Entre las contraindicaciones para la prescripción del ácido acetilsalicílico se encuentran: hipersensibilidad a los salicilatos, enfermedad ácido péptica activa, antecedente de asma inducida por salicilatos (por ejemplo triada de Sampter), uso combinado con metotrexato a dosis de 15 mg a la semana o mayor, diátesis hemorrágica, último trimestre del embarazo e insuficiencia renal o hepática.<sup>4,9</sup>

El ácido acetilsalicílico continúa siendo el antiagregante plaquetario por excelencia para la mayor parte de las indicaciones. En la actualidad se comercializa en combinación con dipiridamol y está indicado para la prevención secundaria de evento cerebrovascular isquémico. La combinación de ácido acetilsalicílico con otros antiagregantes plaquetarios incrementa el riesgo de sangrado, tal y como se ha demostrado en varios estudios (MATCH, PROFESS).<sup>9</sup>

## Tienopiridinas

### Clopidogrel

Los metabolitos de las tienopiridinas, la ticlopidina y el clopidogrel inhiben de manera selectiva el ADP que induce la agregación plaquetaria. La ticlopidina se abandonó por sus efectos adversos, neutropenia y púrpura trombocitopénica trombótica. El clopidogrel, a través de su metabolismo hepático, conduce a la generación de su metabolito activo que altera de manera irreversible al receptor  $P_2Y_{12}$ , mismo que requiere ser activado para que se lleve a cabo la agregación plaquetaria. El inicio de su acción antiplaquetaria es lento; sin embargo, ésta puede alcanzarse con dosis altas del fármaco (300 a 600 mg), tras lo cual se puede detectar su efecto, aproximadamente, a las dos horas posteriores a su administración. La dosis de mantenimiento es de 75 mg al día y la función plaquetaria regresa a la normalidad después de siete días de haberse suspendido el fármaco.<sup>4</sup>

Su uso se asocia con una incidencia de hemorragia gastrointestinal de 2%. La contraindicación absoluta para su uso es el sangrado. Al igual que con el ácido acetilsalicílico, es posible que exista resistencia a su efecto antiplaquetario en ciertas poblaciones.<sup>4</sup>

### Prasugrel

El prasugrel es un reciente inhibidor irreversible del receptor  $P_2Y_{12}$ , con rápida y completa absorción por vía oral. Posterior a su absorción intestinal es rápidamente hidrolizado a través de esterasas a un metabolito intermedio que requiere oxidación dependiente de CYP para generar su compuesto activo. En un estudio con 13,608 pacientes con angina inestable e infarto de miocardio a quienes se realizó intervención coronaria percutánea programada, el prasugrel disminuyó de manera significativa el riesgo de recurrencia de infarto y trombosis del *stent*, comparado con el clopidogrel, por lo que fue aceptado por la FDA el 10 de Julio del 2009 luego de 18 meses de revisión para su indicación en pacientes con angina inestable e infarto de miocardio con intervención coronaria percutánea. La dosis acostumbrada de mantenimiento es de 10 mg al día y se sugiere reducir a 5 mg al día en pacientes con peso corporal menor de 60 kg con el fin de disminuir el riesgo de sangrado. Debe evitarse su indicación en pacientes de edad avanzada, excepto en situaciones de muy alto riesgo.<sup>11,12</sup>

La activación de clopidogrel y de prasugrel requiere de isoenzimas CYP, por lo que su actividad puede verse afectada por polimorfismos genéticos.<sup>11</sup>

**Ticagrelor**

Es un nuevo agente oral que actúa como inhibidor directo y reversible del receptor  $P_2Y_{12}$ , con un inicio de acción más rápido y mayor efecto inhibitorio sobre la función plaquetaria, en comparación con el clopidogrel. El ticagrelor se absorbe rápidamente en el intestino. Su vida media es de 7 a 8 horas y tiene la característica de no requerir biotransformación hepática para adquirir su forma activa. En el mes de septiembre de 2009 se publicaron, en el *New England Journal of Medicine*, los resultados del estudio multicéntrico PLATO, mismo que se comparó con ticagrelor *versus* clopidogrel para la prevención de eventos cardiovasculares en 18,624 pacientes. En dicho estudio se concluyó que en los pacientes con síndrome coronario agudo con o sin elevación del segmento ST, el tratamiento con ticagrelor, comparado con clopidogrel redujo de manera significativa el rango de muerte por causas vasculares, infarto de miocardio y cerebral sin aumento en el riesgo de sangrado mayor, pero con incremento en el riesgo de sangrado no relacionado con el procedimiento coronario.<sup>13,14</sup>

**Inhibidores de la fosfodiesterasa***Dipiridamol*

El prototipo de este grupo de antiagregantes plaquetarios lo constituye el dipiridamol, que inhibe la función plaquetaria a través de un complejo mecanismo de acción que incrementa el AMPc/GMPc con la consecuente inhibición del transportador de adenosina y de fosfodiesterasas, lo que potencializa los efectos del óxido nítrico y estimula la producción de prostaciclina.<sup>4</sup>

*Cilostazol*

El cilostazol es un potente inhibidor selectivo de la isoenzima fosfodiesterasa-3 que inhibe agonistas plaquetarios y de  $TXA_2$ .<sup>4</sup> El cilostazol se indica de manera principal en la enfermedad arterial periférica, a la dosis de 100 mg dos veces al día y está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, ya que su uso se asocia con un efecto proarritmogénico.

**Inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa**

La glicoproteína IIb/IIIa (Gp IIb/IIIa) es el receptor más abundante en la superficie plaquetaria a la que se une el fibrinógeno, posterior a la adhesión y liberación granular plaquetaria. Puesto que es un fibrinógeno bivalente se lleva a cabo una unión cruzada de plaquetas a través de la Gp IIb/IIIa.<sup>1</sup>

A diferencia del ácido acetilsalicílico, el efecto antiplaquetario de los inhibidores de la Gp IIb/IIIa es reversible, por lo que su efecto sólo está presente mientras el fármaco está unido al receptor de la plaqueta. Debido a lo anterior y a la vida media corta de ambos fármacos se administran por vía intravenosa continua.<sup>4</sup>

*Abciximab*

El abciximab es un fragmento Fab de anticuerpo monoclonal humano 7E3. Su efecto antiplaquetario se observa a los 10 minutos posteriores al inicio de su administración y posee una vida media de 10 a 30 min. El tiempo de sangrado se normaliza entre una y cuatro horas posteriores a su interrupción y se depura, principalmente, por la orina.<sup>4</sup>

*Tirofiban y eptifibatide*

El tirofiban es un peptidomimético sintético que mimetiza al fibrinógeno y se une a la Gp IIb/IIIa con alta afinidad. Posee una vida media de 2 h y la mayor parte se depura por la orina. El eptifibatide es un heptapéptido cíclico sintético que posee una vida media de 2.5 h y la mitad de su compuesto activo se depura por la orina.<sup>4</sup>

Puede haber trombocitopenia grave durante la administración de estos fármacos, de manera especial con el abciximab (5% de los casos), por lo que se recomienda vigilar la cuenta plaquetaria a las 4 y 24 h posteriores al inicio de su administración.<sup>4</sup>

**Agentes con acción en la fase plasmática de la coagulación**

Varios agentes con acción primordial sobre algún o algunos elementos de la fase plasmática de la coagulación también pueden, de manera indirecta, actuar sobre la función plaquetaria. Al suceder ambas fases de manera simultánea en el organismo, existen elementos que las unen, como es el caso de la trombina.<sup>4</sup>

Ejemplo de lo anterior lo constituye la heparina no fraccionada, la que a altas dosis prolonga el tiempo de sangrado por su efecto antitrombina y por provocar falla en la acción del factor de von Willebrand sobre las plaquetas, con lo que se afecta la adhesión de las mismas.

**Heparina no fraccionada**

La heparina no fraccionada (NHF) realiza su actividad anticoagulante a través de un pentasacárido con alta

afinidad por la antitrombina III, aumentando su poder inhibitorio sobre las enzimas de la cascada de la coagulación, incluido al factor Xa. La dificultad para estandarizar su dosis depende de varios factores, como la gran variedad de proteínas a las que se une, el efecto neutralizante del factor plaquetario-4 y de que tanto su biodisponibilidad como su bioactividad varían, incluso, con el horario, lo que obliga el monitoreo frecuente del tiempo parcial de tromboplastina (TPT).<sup>4,15,16</sup>

Entre sus posibles efectos adversos destacan el riesgo de sangrado, trombocitopenia, osteoporosis, incremento de las enzimas hepáticas, hipoaldosteronismo secundario, reacciones de hipersensibilidad y necrosis cutánea.<sup>17</sup>

### Heparinas de bajo peso molecular

A finales de la década de 1970 apareció la primera heparina de bajo peso molecular (HBPM) con actividad antitrombótica. Estas tienen su origen en la heparina no fraccionada y al igual que ésta actúan a través de su afinidad por la antitrombina III. Entre las ventajas que ofrecen en relación con la heparina no fraccionada son mayor biodisponibilidad, administración subcutánea, mayor vida media con respuesta sobre la coagulación predecible de acuerdo con el peso del paciente, su resistencia a la neutralización por el factor plaquetario-4 y su menor efecto sobre la función plaquetaria. El riesgo de hemorragia, trombocitopenia y osteoporosis es menor con las heparinas de bajo peso molecular.<sup>18-27</sup>

Las heparinas de bajo peso molecular se mantienen junto con la heparina no fraccionada, el fondaparinux y los antagonistas de la vitamina K (dependiendo de la indicación) como los agentes antitrombóticos recomendados para la mayoría de los casos en la octava edición de las *Guías de terapia antitrombótica del American College of Chest Physicians (ACCP)* de 2008. Sin embargo, la enoxaparina y la warfarina constituyen actualmente los fármacos con los que se comparan los recientes anticoagulantes orales.

### Fondaparinux

El fondaparinux es una heparina sintética que inhibe de forma selectiva al factor Xa tras su unión con la antitrombina. Su acción depende de las concentraciones de antitrombina endógena, se administra por vía subcutánea y posee una vida media de 14 a 20 h. Se administra una vez

al día y, al igual que las heparinas de bajo peso molecular no requiere monitorizar los tiempos de coagulación por laboratorio.<sup>4</sup>

### Antagonistas de la vitamina K

Los factores “vitamina K dependientes” (II, VII, IX y X) requieren de ésta última para adquirir su actividad biológica. La vitamina K induce una conversión postranslacional de residuos de glutamato, tras lo cual se une el calcio a ciertas proteínas, con lo que los factores de la coagulación sufren un cambio conformacional requerido para unirse a varios cofactores activos.<sup>4</sup>

Existen dos grupos de antagonistas de la vitamina K: los derivados de la 4 hidroxycumarina y los derivados del indano-1,3-diona (fenindiona). Los primeros son los de elección debido a que ocasionan menos efectos adversos no hemorrágicos.

La warfarina es una mezcla racémica de estereoisómeros (formas R y S), en donde la forma S es la que muestra mayor potencia, con un pico máximo de absorción a los 90 minutos y una vida media de entre 36 y 42 h. La forma S se metaboliza en el hígado a través del sistema enzimático p450 (CYP2C9), de ahí sus múltiples interacciones con fármacos, alimentos y hierbas, lo que genera la necesidad de una vigilancia estrecha del tiempo de protrombina.

Los antagonistas de la vitamina K generan una paradoja bioquímica durante los primeros días de su administración ya que además de inhibir la activación de los factores de la coagulación, inhiben también anticoagulantes naturales, como la proteína C y S. El efecto anticoagulante de estos agentes se alcanza entre 36 y 72 h posteriores a su administración.

Al igual que en la mayor parte de los agentes antitrombóticos, el principal efecto adverso de la cumarina es el sangrado. Esta última puede provocar, además, necrosis cutánea, como una de sus complicaciones no hemorrágicas secundaria a disminución de las concentraciones de proteína C.<sup>28-31</sup>

### Inhibidor oral directo del factor Xa

#### Rivaroxabán

El factor Xa cataliza la conversión de protrombina a trombina. El rivaroxabán constituye el primer inhibidor oral

directo del factor Xa, al cual inhibe de manera específica y altamente selectiva. Rivaroxabán no ejerce un efecto directo sobre la trombina, sino que regula la generación de ésta a través de la inhibición de la actividad del factor Xa y sin necesidad de unirse a la antitrombina, a diferencia del fondaparinux. El fármaco oral se absorbe rápidamente después de su administración y la concentración máxima se alcanza de 2 a 4 horas con una vida media de 7 a 11 horas. Aproximadamente dos tercios del fármaco activo se convierten a su forma inactiva en el hígado (CYP3A4 y P-gp) y se eliminan tanto por vía renal como fecal. El otro tercio restante se elimina por la orina sin cambios.

La administración simultánea de inhibidores del CYP3A4 y P-gp (como azoles-antimicóticos o inhibidores de la proteasa VIH) puede aumentar la concentración plasmática de rivaroxabán, con riesgo de hemorragia. Tanto el tiempo de protrombina como el tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTa) se ven afectados con la administración del fármaco; sin embargo, no es necesario monitorear los parámetros de coagulación durante el tratamiento.

En la actualidad se recomienda indicarlo como profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa en reemplazo total de cadera (estudios RECORD1 y RECORD2) así como en reemplazo total de rodilla (estudios RECORD3 y RECORD4). La dosis es de 10 mg al día y se debe iniciar de 6 a 10 horas después de la cirugía, siempre que se haya alcanzado la hemostasia.<sup>32-35</sup>

Su administración está contraindicada en los siguientes casos:

- Hipersensibilidad a rivaroxabán o alguno de sus excipientes.
- Hemorragia activa.
- Enfermedad hepática significativa asociada con coagulopatía.
- Mujeres embarazadas y en lactancia.

#### **Inhibidores directos de la trombina**

Los distintos inhibidores directos de la trombina difieren en sus sitios específicos de unión con esta última y poseen distintas formas de liberación, metabolismo y excreción. Los inhibidores directos de la trombina son: hirudina, bivalirudina, argatroban, melagatran y su prodroga oral (ximelagatran; actualmente en desuso por su hepatotoxicidad) y el etexilato de dabigatrán.<sup>36,37,38</sup>

#### **Dabigatrán**

El etexilato de dabigatrán es un reciente inhibidor directo de la trombina. Es la prodroga del compuesto activo, dabigatrán, el cual se une de manera directa y reversible a la trombina, con elevada afinidad y especificidad. Este se elimina principalmente por vía renal (80%), sin participación del CYP450, por lo que presenta una baja interacción con medicamentos y alimentos. Su administración es oral a dosis fija y no requiere monitoreo por estudios de laboratorio.

El etexilato de dabigatrán se recomienda para la prevención primaria de enfermedad tromboembólica venosa en reemplazo total de cadera y de rodilla (estudios RENOVATE y REMODEL respectivamente).

La dosis recomendada en cirugía ortopédica mayor es de 220 mg una vez al día (dos cápsulas de 110 mg). Su administración se inicia con la mitad de la dosis (110 mg) de 1 a 4 horas después de la cirugía y a partir de ahí se continúa con la dosis de mantenimiento. La recomendación actual es extender la terapia anticoagulante por 28 a 35 días en el caso de cirugía de cadera y por 6 a 10 días en el caso de reemplazo de rodilla.<sup>39,40</sup>

El 30 de agosto de 2009 se publicaron en el *New England Journal of Medicine* los resultados del estudio RELY, que comparó el dabigatrán (110 mg dos veces al día y 150 mg dos veces al día) con warfarina en 18,113 pacientes para la prevención de eventos embólicos en quienes tenían fibrilación auricular no valvular. En dicho estudio se concluye que el dabigatrán a dosis de 110 mg se asocia con rangos similares de embolismo sistémico y accidente cerebrovascular que la warfarina y rangos menores de hemorragia mayor. La administración de dabigatrán a dosis de 150 mg se asocia con menores rangos de embolismo sistémico y accidente cerebrovascular, pero con rangos similares a la warfarina de sangrado mayor.<sup>41</sup>

El 10 de diciembre de 2009 se publicaron, en el *New England Journal of Medicine* los resultados del estudio RE-COVER que comparó dabigatrán 150 mg dos veces al día con warfarina (INR 2.0-3.0) durante seis meses en 2,564 pacientes con trombosis venosa profunda proximal aguda y sintomática o tromboembolia pulmonar. Las conclusiones de este estudio de no inferioridad fueron que: en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa el dabigatrán es tan efectivo como la warfarina con un perfil de seguridad similar y sin necesidad de monitoreo por laboratorio.<sup>42</sup>



En la actualidad están en desarrollo otros estudios para definir su utilidad en la prevención secundaria de la enfermedad tromboembólica venosa (estudios REMEDY y RESONATE).

### Agentes con acción en el sistema fibrinolítico de la coagulación

Los activadores del sistema fibrinolítico (trombolíticos) activan el plasminógeno en plasmina, misma que degrada los coágulos ya formados. Los trombolíticos utilizados con mayor frecuencia en nuestro medio son la estreptocinasa y el activador tisular del plasminógeno recombinante (rt-PA). La estreptocinasa está indicado en infarto agudo de miocardio, en la tromboembolia pulmonar y en la trombosis venosa profunda, mientras que el rt-PA puede administrarse en infarto agudo de miocardio, en la tromboembolia pulmonar y en el infarto cerebral.<sup>4</sup>

Entre desventajas de estos agentes destacan su: disponibilidad, corto periodo de ventana para el inicio de su administración y riesgo de sangrado, entre otros. Por lo anterior, su indicación ha disminuido en los centros que cuentan con los recursos materiales y humanos para realizar intervención endovascular, misma que hoy día se ha extendido para enfermedad coronaria, cerebral, carotídea, aórtica, renovascular y pulmonar, en esta última destacan los dispositivos de succión de los trombos en el interior de la circulación pulmonar.

En la actualidad están en desarrollo varios estudios con recientes antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes orales, lo que con probabilidad provocará a corto plazo importantes cambios en las recomendaciones de las guías de terapia antitrombótica, en donde al definirse las sutiles diferencias de cada uno de los nuevos agentes quizá se establezcan indicaciones específicas para su prescripción.

### CONCLUSIONES

Al parecer, entramos a una nueva era en el conocimiento del fenómeno trombótico, lo que nos obliga a realizar cambios en nuestra práctica clínica en la identificación oportuna de los factores de riesgo y de los sutiles signos clínicos que, con frecuencia, manifiestan las tan variadas presentaciones de la enfermedad; cambios además en nuestro detallado y exhaustivo estudio de la causa o causas desencadenantes, así como en recurrir a los recientes agentes farmacológicos y las innovadoras técnicas mecá-

nicas endovasculares con el fin de aumentar, con su uso, la esperanza de vida de nuestros pacientes.

*“No es necesario ni posible que el paciente comprenda nuestra forma de razonar sus molestias, él sólo demanda aminorar las mismas”.*

L. Fernando García-Frade R.

### REFERENCIAS

1. García-Frade LF. Sistema normal de la coagulación. En: Manual de trombosis y terapia antitrombótica. García-Frade LF. 1ª ed. México: Alfil, 2008.
2. Vargas P, Mora T, Hurtado R. Trombofilia. En: Manual de trombosis y terapia antitrombótica. García-Frade LF. 1ª ed. México: Alfil, 2008.
3. García-Frade LF, Arredondo J. Agentes antitrombóticos. En: Manual de trombosis y terapia antitrombótica. García-Frade LF. 1ª ed. México: Alfil, 2008.
4. García-Frade. Profilaxis antitrombótica. En: Manual de trombosis y terapia antitrombótica. García-Frade LF. 1ª ed. México: Alfil, 2008.
5. Schrör K. Acetylsalicylic Acid. Frankfurt: Wiley-Blackwell, 2009.
6. Steinhilber S, Bhatt D, Brennan D, et al. Aspirin to prevent cardiovascular disease: the association of aspirin dose and clopidogrel with thrombosis and bleeding. *Ann Intern Med* 2009;150:379-386.
7. Berger J, Brown D, Burke G. Aspirin use, dose, and clinical outcomes in postmenopausal women with stable cardiovascular disease-the Women's Health Initiative Observational Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;2:78-87.
8. US Preventive Services Task Force. Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009;150:396-404. Abstract.
9. Mehta S. Aspirin for prevention and treatment of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2009;150:414-416. Abstract.
10. Messmore H, Jeske W, Wehrmacher W, et al. Antiplatelets agents: Current drugs and future trends. *Hematol Oncol Clin N Am* 2005;19:87-117.
11. Billett H. Antiplatelet Agents and arterial thrombosis. *Clin Geriatr Med* 2006;22:57-74.
12. Fernández J, Sadaniantz B, Sadaniantz A. Review of Anti-thrombotic Agents Used for Acute Coronary Syndromes in Renal Patients. *Am J Kidney Dis* 2003;42:446-455.
13. Pineo G, Hull R. Vitamin K Antagonists and Direct Thrombin Inhibitors: Present and Future. *Hematol Oncol Clin N Am* 2005;19:69-85.
14. Owens C, Belkin M. Thrombosis and Coagulation: Operative Management of the Anticoagulated Patient. *Surg Clin N Am* 2005;85:1179-1189.
15. Frenkel E, Shen Y, Haley B. The Direct Thrombin Inhibitors: Their Role and Use for Rational Anticoagulation. *Hematol Oncol Clin N Am* 2005;19:119-145.

16. Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 1998;114:561S-578S.
17. Sixth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. *Chest* 2001;119(1):12.
18. Ansell J, Hirsh J, Poller L. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: Evidence-Based Guidelines. *Chest* 2004;126(3).
19. Scazziotto A, Altman R. El mecanismo de la hemostasia normal. *Rev Iberoamer Trom Hemost* 1994;7:95-109.
20. Shafer A. The hipercoagulable states. *Ann Intern Med* 1985;102:814-828.
21. Subar M. Thromboembolic disease and anticoagulation in the elderly. *Clin Geriatric Med* 2001;17(1).
22. Whiteman T, Hassouna H. Hypercoagulable states. *Hematol/oncol Clin North Am* 2000;14(2).
23. De Estefano V, Finazzi G, Manucci PM. Inherited thrombophilia: pathogenesis, clinical syndromes and management. *Blood* 1996;87:3531-3144.
24. Hirsh J, Fuster V. Guide to anticoagulant therapy: heparin. *Circulation* 1994;89:1449-1468.
25. Hyers T, Hull R, Weg J. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 1995;108:3355-3515.
26. Lobato-Mendizabal E, Majluf-Cruz A. Trombofilia, tromboembolia y el uso de las heparinas de bajo peso molecular. *Rev Invest Clin* 2000;52(5):529-545.
27. Bergqvist D, Benoni G, Björgell O, et al. Low-molecular-weight heparin (enoxaparin) as prophylaxis against venous thromboembolism after total hip replacement. *N Eng J Med* 1996;335(10):696-700.
28. Comp P, Spiro T, Friedman R, et al. Prolonged enoxaparin therapy to prevent venous thromboembolism after primary hip or knee replacement. *J Bone Joint Surg Am* 2001;83(3):336-349.
29. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen A, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Eng J Med* 2002;346(13):975-980.
30. Hirsh J. The optimal duration of anticoagulant therapy for venous thrombosis. *N Eng J Med* 1995;332(25):1710-1712.
31. Schulman S, Granqvist S, Holmström M, et al. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. *N Eng J Med* 1997;336(6):393-398.
32. Hull RD, Raskob GE, Rosenbloom D, et al. Optimal therapeutic level of heparin therapy in patients with venous thrombosis. *Arch Intern Med* 1992;152:1589-1595.
33. Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, et al. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a "standard care" nomogram. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1993;119:874-881.
34. Levine M, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996;334:677-81.
35. Koopman MM, Prandoni P, Piovella F, et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. The Tasman Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:682-687.
36. Hull RD, Pineo GF, Valentine KA. Treatment and prevention of venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost* 1998;24 Suppl 1:21-31.
37. Levine MN, Raskob G, Landefeld S, Kearon C. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 2001;119:1088-1218.
38. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: a ten-year retrospective. *Ann Rev Med* 1999;50:129-147.
39. Greinacher A, Lubenow N. Recombinant hirudin in clinical practice: focus on lepirudin. *Circulation* 2001;103:1479-1484.
40. Booth SL, Centurelli MA. Vitamin K: a practical guide to the dietary management of patients on warfarin. *Nutr Rev* 1999;57:288-296.
41. Triplett DA. Current recommendations for warfarin therapy. Use and monitoring. *Med Clin North Am* 1998;82:601-611.
42. Weitz J, Hirsh J, Samara M. New Anticoagulant Drugs The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: Evidence-Based Guidelines. *Chest* 2004;126.
43. Eriksson B, Borris L, Friedman R, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358:2765-2775.
44. Kakkar A, Brenner B, Dahl O, et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double blind, randomized controlled trial. *Lancet* 2008;372:31-39.
45. Lassen M, Ageno W, Borris L, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358:2776-2786.
46. Turpie A, Bauer K, Davidson B, et al. Comparison of rivaroxaban-an oral direct Factor Xa inhibitor-and subcutaneous enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee replacement (RECORD4: a phase III study). European Federation of National Associations of Orthopedics and Traumatology 2008 Meeting, 29 May-1 June 2008, Nice, France Abstract F85.
47. Eriksson B, Dahl O, Rosencher N, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007;370:949-956.
48. Eriksson B, Dahl O, Rosencher N, et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost* 2007;5:2178-2185.
49. Connolly S, Ezekowitz M, Phil, et al. Dabigatran versus Warfarin in patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361.
50. Schulman S, Kearon C, Kakkar A, et al. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361:2342-2362.