

Nuevos fármacos en anticoagulación

María Nelly Niño de Arboleda, MD.

Los fármacos anticoagulantes son necesarios para el tratamiento de problemas trombóticos arteriales y venosos en forma inmediata a su presentación y, a largo plazo, para la prevención de trombosis recurrentes.

Los avances en la caracterización molecular de la trombosis y de los estados hipercoagulables así como en las pruebas diagnósticas, han hecho impacto en la investigación clínica y genética logrando una expansión en el estudio de laboratorio y el desarrollo de medicamentos más eficaces, seguros y fáciles de usar.

Los medicamentos más usados tienen varias limitaciones y el esfuerzo de las investigaciones se ha dirigido a proveer nuevas alternativas farmacológicas para el tratamiento de los pacientes, con fácil monitoreo y menores riesgos de sangrado y cuya vía de administración permita terapias ambulatorias.

Tales avances han sido posibles porque se conocen en detalle los procesos que llevan a trombosis, no sólo de las proteínas que intervienen sino en la interacción entre ellas y las estructuras de las membranas celulares con productos de inflamación. La formación del coágulo hemostático ocurre rápidamente en el punto de daño vascular que expone componentes como colágeno y plaquetas activadas, que se adhieren a la superficie dañada mediante la acción del factor Von Willebrand (Figura 1). Se inicia una interacción entre plaquetas, proteínas de coagulación, lípidos y calcio. La trombina, considerada como la enzima principal en la coagulación, convierte fibrinógeno en fibrina y los polímeros de la fibrina forman una red que sostiene el coágulo plaquetario y atrapa células rojas y células blancas. El factor XIII actúa con los polímeros de fibrina para hacer más estable el coágulo.

Los mecanismos básicos comprometen proteínas de superficie procoagulantes, como el factor XII, que son activadas en secuencia. La coagulación también puede ser activada por el factor tisular y el factor VIIa con mediación celular o por activación de la vía soluble y es conocido como vía de factor tisular, vía extrínseca o complejo factor tisular & VIIa. Con el mejor conocimiento de la estructura y función del factor tisular, se ha llegado a reconocer una acción biológica más importante del sistema extrínseco dentro del sistema de coagulación sanguíneo.

El proceso, tanto de la vía intrínseca como extrínseca, es amplificado por la trombina y compromete la activación secuencial que termina en la activación del factor X a Xa. Ambos sistemas son ayudados por dos cofactores, el Va y el VIIIa. En la figura 2 se muestra la interacción de diferentes factores para generar trombina que, a su vez, convierte el fibrinógeno en fibrina.

Los dos sistemas están en relación íntima dentro del organismo; al observar el hallazgo de la activación directa que hace que el factor tisular y el factor VIIa sobre el factor IX, antes se creía que sucedía sólo por el sistema intrínseco.

El sistema tiene múltiples sustancias para control y balance de la coagulación como la antitrombina III (AT III), glicosaminoglicanos, inhibidor de la vía del factor tisular activado (TFPI), proteína C y S y tromboglobulina.

La acción local de los anticoagulantes y la modulación genética del control anticoagulante en los sitios con trombogenicidad aumentada, como en enfermedades de las arterias, y es promisoría en cuanto a lograr una modalidad de tratamiento con menores problemas hemorrágicos sistémicos. Hace falta conocer aún más los mecanismos de iniciación de la enfermedad trombótica antes de obtener una terapia local, más específica en la vasculatura venosa o arterial.

La manipulación genética investiga el proceso de coagulación en aspectos como la regulación del factor tisular en la superficie celular o en la secreción de anticoagulantes por células endoteliales alteradas con "stents" o injertos, o en la modulación de inflamación en lechos vasculares específicos lo que permite la óptima prevención y el tratamiento de la trombosis en el futuro.

Terapia anticoagulante

Cuando ocurre un evento de trombosis éste se trata con anticoagulación o terapia antiplaquetaria. Las sustancias más comúnmente usadas son la heparina no fraccionada, y la heparina de bajo peso molecular (HBPM), o fondaparinux. La anticoagulación a largo plazo se hace con warfarina la cual interfiere con la síntesis de los factores II, VII, IX y X. La heparina no fraccionada y los anticoagulantes orales han sido los agentes usados

en prevención y tratamiento de problemas tromboembólicos desde hace más de sesenta años, a pesar de que sus mecanismos de acción no se habían entendido por completo. El beneficio de la warfarina ha sido establecido en un meta-análisis de estudios con 2.900 pacientes con fibrilación auricular, en el cual se demuestra que las dosis ajustadas de warfarina reducen el riesgo relativo de accidente cerebrovascular en 62% comparado con placebo. Sin embargo, la warfarina tiene limitaciones y puede tener complicaciones hemorrágicas, interacciones medicamentosas, monitoreo de laboratorio y restricciones en la dieta.

Las HBPM derivadas de heparina, constituyen el desarrollo clínico y terapéutico más importante de la última década con ventajas sobre heparina no fraccionada. Los nuevos anticoagulantes se han desarrollado en sitios específicos de la cascada de la coagulación por la aplicación de tecnología recombinante de ADN sobre organismos hematófagos.

¿Cómo sería entonces el anticoagulante ideal?

Las características adecuadas comprenden, en primer lugar, la efectividad, preferiblemente con acción sobre el sitio patológico de la formación del trombo; la seguridad, con pérdida de toxicidad; la biodisponibilidad oral para uso a largo plazo; el mecanismo independiente de vitamina K y del sistema citocromo P-450, la amplia ventana terapéutica, el no monitoreo, la fácil reversibilidad, la seguridad en el embarazo, el bajo costo y la vida media larga para profilaxis.

Los nuevos anticoagulantes actúan en sitios específicos de la coagulación y se han desarrollado potentes inhibidores que se usaron en estudios clínicos bien controlados. En su evaluación inicial muchos de los nuevos anticoagulantes se han probado en tromboprofilaxis de pacientes ortopédicos de alto riesgo, con documentación venográfica de trombosis venosa profunda (TVP) y tromboprofilaxis comprobada, para lo cual se aceptan pequeños grupos. En contraste, demostrar la eficacia en síndromes coronarios o pacientes médicos, en general requiere estudios con muestras mayores.

Entre los nuevos anticoagulantes más promisorios, listos para ensayos clínicos o en desarrollo, están los inhibidores directos de la trombina. Estas moléculas pequeñas inhiben el sitio activo de la trombina sin necesidad de antitrombina, entre las cuales se encuentran los derivados de hirudina, argatrobán y ximelagatrán para terapia de trombosis venosa y arterial (Figuras 1 y 2).

Nuevos fármacos

Inhibidores del factor Xa

Los inhibidores del factor Xa incluyen los pentasacáridos fondaparinux e idraparinux, moléculas producidas por síntesis química que no se encuentran como tal en la naturaleza; constituyen una nueva clase de antitrombóticos que inhiben selectivamente el factor X y se han desarrollado con el objetivo de superar las limitaciones en prevención y tratamiento de enfermedades tromboticas venosas y arteriales. El fondaparinux fue aprobado en 2001 para trombopprofilaxis en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor y se encuentra en estudio para tratamiento de tromboembolismo venoso y síndromes coronarios agudos.

El fondaparinux sódico (Aristra®), es la primera de esta clase de pentasacáridos que se obtuvo totalmente en forma sintética, a diferencia de las heparinas de bajo peso molecular y la heparina no fraccionada, que son de origen animal. Se une reversible y con alta afinidad con la antitrombina (AT), induciendo un cambio en ésta para potenciar la inhibición del factor Xa, en 300 veces más. Inhibe la producción de trombina sin inactivar la trombina por sí misma. Presenta biodisponibilidad del 100% por vía subcutánea con vida media de 17 horas, por lo que puede administrarse una vez al día con baja variabilidad, sin necesidad de monitoreo ni ajuste de dosis. Tiene eliminación renal en cerca de 53% a 84% de la dosis inyectada.

En estudios con voluntarios no se observó interacción entre fondaparinux y ácido acetil-salicílico o warfarina. Tampoco hubo interacción con piroxicam ni se encontró reactividad cruzada entre fondaparinux y anticuerpos a factor 4 plaquetario. No pasa la barrera placentaria en dosis terapéuticas, por lo cual puede usarse en mujeres embarazadas que necesiten terapia anticoagulante.

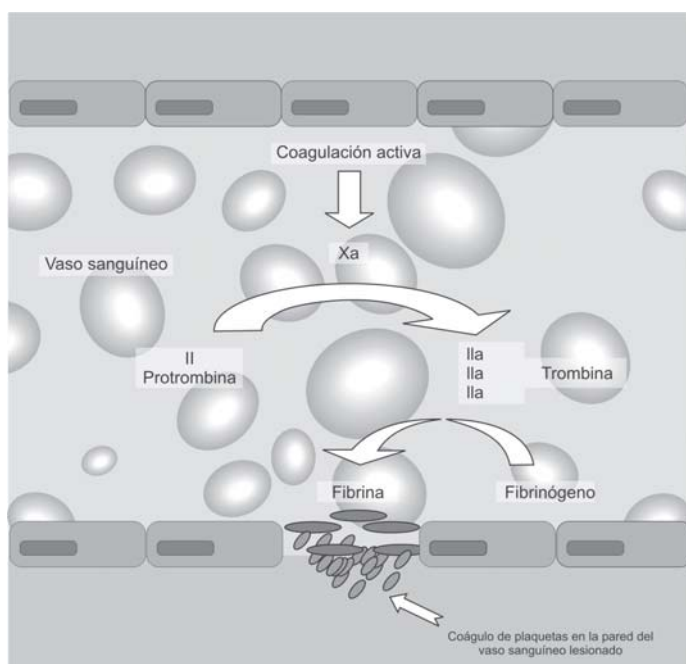
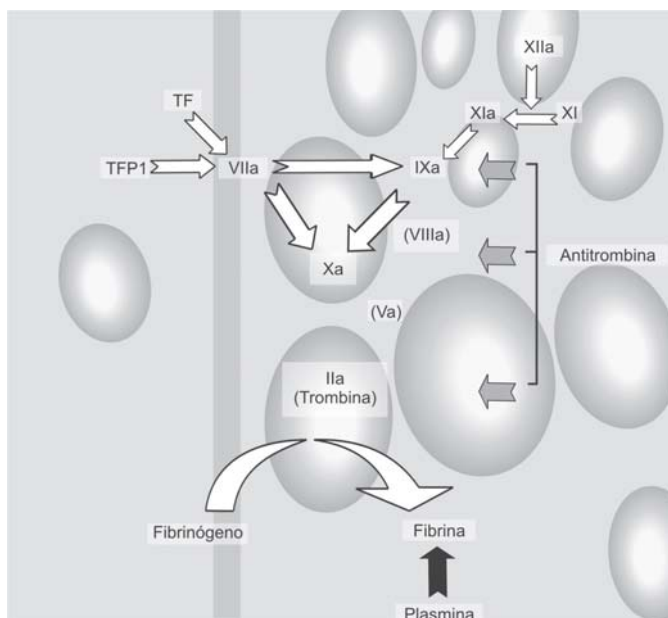


Figura 1.

Formación del coágulo hemostático. Descripción de la contribución de la activación de plaquetas y la formación de fibrina en la estructura del tapón de plaqueta-fibrina. Adhesión de la plaqueta y activación en respuesta al daño vascular.

**Figura 2.**

Activación de las proteínas de la sangre generadas por la trombina. Formas clásicas de la coagulación con el sistema extrínseco, mostrado en la izquierda, y el sistema intrínseco, en la derecha. Los dos cofactores (VIIIa y Va) se muestran en paréntesis; se requieren iones de calcio y fosfolípidos para la activación de estos cofactores. Los inhibidores circulantes mayores (inhibidor de la vía del factor tisular y antitrombina) se muestran con las flechas grises. La enzima fibrinolítica plasmina, se muestra con la flecha oscura grande. Se observa que el complejo del factor tisular puede activar el factor IX directamente. La trombina se retroalimenta para la activación de los cofactores del proceso de coagulación.

El complejo fondaparinux-factor Xa es irreversible en la inhibición del factor Xa en la cascada de coagulación, pero luego se libera el pentasacárido para unirse de nuevo a otra molécula de AT. Como el factor Xa está localizado en la unión de la vía intrínseca y extrínseca en la cascada de la coagulación, la inhibición que hace fondaparinux sobre el factor Xa es efectiva contra la iniciación de la formación del trombo por la vía extrínseca y contra la progresión y amplificación del crecimiento del trombo por la vía intrínseca.

Un meta-análisis de estudios fase III en pacientes ortopédicos con cirugía mayor de rodilla, muestra que fondaparinux en dosis 2,5 mg subcutánea/día, reduce la incidencia de tromboembolismo venoso en 52% comparado con enoxaparina, con mayor riesgo de sangrado no significativo. A diferencia de la heparina, fondaparinux no cuenta con un antídoto en caso de sangrado; se recomienda un procoagulante recombinante de factor VIIa para controlar hemorragia en caso de que se presente. La recomendación de la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) es iniciar fondaparinux 6 a 8 horas después de cirugía para disminuir el sangrado.

Fondaparinux a dosis de 7,5mg/día para el tratamiento de tromboembolismo venoso, obtuvo resultados no inferiores a enoxaparina 1 mg/kg, 2 veces/día, seguido de 3 meses de anticoagulación oral en el estudio MATISSE. En éste se encontró trombosis venosa profunda recurrente en 3,9% y 4,1% con fondaparinux y enoxaparina respectivamente. En el estudio MATISSE-EP con dosis de fondaparinux subcutánea (5-7,5 y 10 mg/día) comparada con infusión continua de heparina no fraccionada seguida de anticoagulantes orales por 3 meses, se observó EP recurrente en 3,8% y 5,0% para los dos grupos respectivamente. Fondaparinux es tan efectiva como HBPM y la heparina no fraccionada en la terapia de TEV.

En síndromes coronarios fondaparinux ha sido evaluado en dos estudios fase II; en el estudio Pentasacárido en angina inestable o infarto de miocardio sin elevación ST, se evaluaron 1.134 pacientes que usaron fondaparinux entre 2,5 a 12 mg subcutáneo, una vez al día comparado con enoxaparina 1 mg/kg dos veces al día con 37% de angina recurrente en el día 9, para fondaparinux y 40% para el grupo con enoxaparina. Se han iniciado estudios fase III en pacientes con infarto de miocardio con elevación o no del segmento ST. Sin embargo, ha sido difícil

identificar una dosis óptima de fondaparinux en los estudios fase II, lo cual hace necesaria una gran escala en los estudios fase III en síndromes coronarios.

Idraparinux

Es un derivado hipermetilado de fondaparinux, con vida plasmática de 80 a 130 horas, por lo cual permite la administración subcutánea una vez por semana. Un estudio fase II comparativo con warfarina en 659 pacientes con TVP proximal, mostró respuestas similares en los dos grupos con una clara tendencia a hemorragia con dosis aumentadas de idraparinux. Dos pacientes con dosis de 5 mg presentaron eventos fatales de hemorragia. En dosis de idraparinux subcutánea de 2,5 mg el sangrado fue menor que con warfarina. Están en desarrollo estudios fase III con dosis de 2,5 mg.

Razaxabán (DPC 906)

Es un inhibidor del factor Xa, de administración oral; en dosis de 25 mg/vía oral (2 v/al día), se encontró una respuesta similar a dosis de 30 mg/subcutánea de enoxaparina 2 veces al día, en 656 pacientes con cirugía de rodilla, con igual tasa de sangrado mínimo. En dosis mayores de 50, 75 y 100 mg se presenta sangrado mayor, motivo por lo cual se suspendieron tres estudios.

DX-9065^a

Es un derivado no péptido de arginina que se une en forma reversible al factor Xa en su sitio activo. Se administra en infusión continua intravenosa y se ha probado su seguridad en pequeños estudios en pacientes coronarios en diferentes dosis, comparado con placebo en 73 pacientes con enfermedad coronaria estable. En la actualidad se lleva a cabo un estudio fase II que compara heparina en intervenciones coronarias percutáneas.

Proteína C activada

La proteína C activada modula la generación de trombina por inactivación de los factores Va y VIIIa, con beneficios no sólo por su acción sobre el sistema de coagulación, sino también por su capacidad de regular citoquinas inflamatorias como factor de necrosis tumoral

e interleuquina 6. En 1.690 pacientes con sepsis severa se comparó infusión de proteína C activada recombinante en dosis de 24 mcg/kg/h durante 96 horas, con placebo, y se observó una reducción de la mortalidad en 19% a los 28 días. La hemorragia fue 3,5% con proteína C activada comparada con 2% en el grupo placebo. El beneficio en mortalidad permite su recomendación en pacientes con sepsis severa.

Trombomodulina soluble

La trombomodulina soluble se obtiene por método recombinante, es un análogo de la trombomodulina extracelular y actúa como un potente activador de la proteína C. En un estudio con dosis escalonadas de trombomodulina, se observa disminución de las alteraciones de coagulación encontradas en coagulación intravascular diseminada. Recientemente, se ha evaluado en estudios fase II en pacientes sometidos a cirugía de cadera, administrada en dosis subcutáneas de 0,3 a 0,45 mg/kg 2 a 4 horas después de cirugía. Los pacientes con bajas dosis de trombomodulina recibían una segunda dosis cinco días más tarde; se encontró tromboembolismo venoso sintomático en 4,3% de los 94 pacientes con dosis bajas y en ninguno de los 99 pacientes con dosis altas. El sangrado fue mayor con las dosis más elevadas. Se proponen estudios clínicos fase III que comparen trombomodulina con heparina o heparina de bajo peso molecular.

Inhibidores de la trombina

Los inhibidores directos de la trombina pueden inactivar tanto la trombina soluble como la trombina unida a la fibrina. A diferencia de la heparina, los inhibidores directos de la trombina no se unen a las proteínas plasmáticas ni al factor 4 plaquetario, lo cual produce una respuesta anticoagulante más predecible.

Los principales inhibidores directos de la trombina son hirudina, argatrobán y bivalirudina. Hirudina y argatrobán han sido aprobados para indicaciones precisas y se usan para la terapia de pacientes con trombocitopenia inducida por heparina, y bivalirudina como alternativa de la heparina en intervenciones coronarias percutáneas. Ximelagatrán es el primer inhibidor oral de la trombina.

Hirudina

Es un polipéptido ácido derivado de la saliva de la sanguijuela *Hirudo medicinalis*, obtenida recientemente por método recombinante; produce una inhibición ambivalente de la trombina y forma un complejo trombina/hirudina irreversible, con peligro potencial porque no tiene antídoto conocido.

La vida media es de 60 minutos por administración intravenosa y dos horas por vía subcutánea con depuración renal, por lo cual debe emplearse cuidadosamente en pacientes con insuficiencia renal.

El efecto anticoagulante es monitorizado con tiempo parcial de tromboplastina activado. El uso de hirudina recombinante, lepirudina, ha sido aprobado para el tratamiento de trombosis arterial y venosa en trombocitopenia inducida por heparina, después de dos grandes estudios de cohortes, prospectivos, que demostraron una significativa reducción en la incidencia de un grupo de complicaciones que incluyen muerte, amputación y eventos tromboembólicos, comparados con controles históricos. Es una alternativa para reemplazar heparina en estos pacientes sometidos a cirugía de puentes coronarios. Lepirudina se excreta por vía renal y en pacientes con falla renal se requiere monitoreo cuidadoso.

Bivalirudina

Es un aminoácido polipéptido semi-sintético análogo en el carboxi terminal de la hirudina; tiene una vida media plasmática de 25 a 40 minutos después de la inyección intravenosa. Este compuesto fue desarrollado en respuesta a la relativamente elevada incidencia de hemorragia observada con hirudina. Tiene un ligero a moderado aumento de sangrado comparado con heparina pero puede reducirse el riesgo de hemorragia mayor. Bivalirudina no tiene expresión antigénica y su excreción es principalmente hepática y está indicada en pacientes con falla renal. No existe antídoto específico para la hemorragia inducida por este medicamento.

Se ha evaluado en intervenciones coronarias percutáneas y es una alternativa terapéutica anticoagulante predecible, por su corta vida media. En angioplastia coronaria hay estudios fase III que comparan

bivalirudina con heparina en 4.098 pacientes sometidos a angioplastia por angina inestable o post-infarto. En el primer estudio fase III no se encontró diferencia significativa en cuanto a muerte, infarto del miocardio, cierre abrupto del vaso o deterioro clínico de origen cardíaco, y la hemorragia fue menor que con heparina.

En el estudio REPLACE-2 de fase III con 6.010 pacientes con intervención coronaria percutánea, se aleatorizaron a bivalirudina en dosis de 0,76 mg/kg en bolo seguido de infusión de 1,75 mg/kg/h más abciximab o eptifibatide, con grupo de heparina más un antagonista a GPIIb/IIIa; los primeros resultados midieron muerte, infarto de miocardio, revascularización urgente o sangrado mayor a 30 días, lo que ocurrió en 9,2% de pacientes con bivalirudina y en 10% del grupo heparina. El sangrado fue menor en pacientes con bivalirudina que con heparina, 2,4% y 4,1% respectivamente.

En 17.073 pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación S-T, bivalirudina se comparó con heparina como adyuvante de terapia trombolítica. Este estudio fase III incluyó pacientes con bolo de bivalirudina seguida de infusión intravenosa durante 48 horas, en dosis fija y en pacientes que recibían dosis ajustadas de heparina en asociación con estreptoquinasa. La principal medida era mortalidad a 30 días y secundaria a reinfarto dentro de 96 horas, y sangrado. La mortalidad fue igual para bivalirudina y heparina, 10,8% y 10,9%, respectivamente; sin embargo en contraste con dos estudios anteriores, el sangrado fue significativamente más alto con bivalirudina.

Argatrobán

Es otro inhibidor específico de la trombina, derivado sintético de la arginina, que se une directamente al sitio catalítico de la trombina en forma reversible. Tiene una vida media de 40 a 50 minutos, no es antigénico y se metaboliza en el hígado, por lo que su uso debe ser cuidadoso en pacientes con disfunción hepática. La incidencia de sangrado es similar a la de la heparina, sin antídoto específico en caso de sangrado mayor.

El argatrobán ha sido aprobado en el tratamiento de trombocitopenia inducida por heparina. Aunque hay estudios fase II de argatrobán en angina inestable, como coadyuvante

de trombólisis y en angioplastia coronaria, estos son pequeños y ninguno ha demostrado una ventaja definitiva sobre la heparina o la heparina de bajo peso molecular.

Ximelagatrán

Es el primer inhibidor de la trombina para administración oral; después de la ingestión ximelagatrán se absorbe del intestino delgado y pasa a melagatrán por biotransformación y es eliminado por vía renal. Su vida media es de 4 a 5 horas, por lo cual se recomienda administrarlo por vía oral, 2 veces al día. Según su respuesta anticoagulante predecible, ximelagatrán se administra en dosis fijas sin monitoreo de coagulación y no se ha documentado modificación en absorción por alimentos o fármacos. Se elimina por vía renal y por ello se recomienda tener cuidado con su administración en pacientes ancianos y con falla renal.

Ximelagatrán ha sido evaluado en tromboprofilaxis en pacientes ortopédicos de alto riesgo, en tratamiento de TEV y en prevención de eventos cardioembólicos en fibrilación auricular no valvular.

Ximelagatrán se ha evaluado en seis estudios fase III en pacientes con ciurgia de cadera, rodilla o ambas; en los primeros tres estudios se comparó con enoxaparina y en los tres restantes con warfarina. La enoxaparina se administró en dosis de 30 mg 2 veces/día y 40 mg subcutánea/día, en los estudios norteamericano y europeo respectivamente.

En el estudio METHRO III, se dio ximelagatrán 30 mg subcutáneo post-operatorio y luego 24 mg 2 veces/día durante 8 a 11 días y enoxaparina 40 mg subcutáneo preoperatorio y luego 40 mg/d subcutáneo por 8 a 11 días, con seguimiento venográfico de TVP y sintomático de EP a los 11 días. Se observó 31% con ximelagatrán y 27,3% con enoxaparina, resultado considerado no significativo, siendo ximelagatrán no inferior en profilaxis comparado con enoxaparina.

En el PLATINUM-hip se administró ximelagatrán 24 mg 2 veces/día post-operatorio de 7 a 12 días y enoxaparina 30 mg 2 veces/día post-operatorio por 7 a 12 días, con venografía para TVP y EP sintomático, siendo superior enoxaparina con 7,9% para ximelagatrán y 4,6% con enoxaparina en EP, p inferior a 0,05, con sangrado similar y 3,6% de TVP con ximelagatrán y 1,2% con enoxaparina.

En el EXPRESS con pacientes de reemplazo de cadera y rodilla, fue más efectivo ximelagatrán preoperatorio seguido de ximelagatrán 2 veces/día postoperatorio, comparado con enoxaparina 40 mg/dL desde el pre-operatorio, pero hubo mayor sangrado en el grupo de ximelagatrán.

En estudios con warfarina, ximelagatrán a dosis de 36 mg post-operatorio, fue más efectivo que warfarina post-operatoria, con sangrado similar. A diferencia de la warfarina, el ximelagatrán no requiere control de laboratorio y puede extenderse su uso para profilaxis de pacientes ambulatorios sin monitoreo.

En terapia de trombosis venosa se incluyeron 350 pacientes con trombosis venosa a 36 mg 2xd de ximelagatrán comparada con daltaparina con resultados similares. Recientemente se terminó un estudio con ximelagatrán 36 mg 2xd por 6 meses, comparado con enoxaparina 1 mg/kg seguido de warfarina a dosis ajustada para mantener INR en 2-3 durante 6 meses, sin encontrar diferencia significativa, lo cual sugiere que el mantenimiento con ximelagatrán es tan seguro y efectivo como la terapia convencional con HBPM y warfarina, con la ventaja de la administración oral, y la no necesidad de monitoreo de anticoagulación, lo cual hace atractiva la terapia con ximelagatrán.

En pacientes con fibrilación auricular no valvular, se compara ximelagatrán con warfarina, y se observó que es tan efectiva como warfarina en dosis ajustadas en profilaxis de accidentes vasculares cerebrales. Aún no se ha determinado la utilidad de ximelagatrán en pacientes con válvulas y la seguridad en embarazadas.

El principal efecto secundario observado fue la elevación de transaminasas, que ocurre entre las 6 semanas y 4 meses en 10% de pacientes con tratamiento prolongado; usualmente es transitorio y reversible. Aunque la elevación de niveles de transaminasas con uso prolongado de ximelagatrán parece benigna, es necesaria una evaluación cuidadosa y más información al respecto.

Inhibidores PAI-1

La inhibición de PAI-1 produce un aumento en la actividad fibrinolítica endógena. No obstante, la efectividad de estos agentes no se ha ensayado en estudios clínicos y son promisorios las pequeñas moléculas anti PAI-1 que pueden servir como antitrombóticos *in vivo*.

Inhibidores del factor XIII

El factor XIIIa estabiliza los polímeros de fibrina y dificulta su degradación por la plasmina, por lo cual la inhibición del fXIII aumenta de manera potencial la susceptibilidad de lisis del coágulo.

El tridegín es un péptido aislado de una sanguijuela gigante del Amazonas, *Haementeria ghilianii*; es un inhibidor específico del factor XIIIa y aumenta la fibrinólisis *in vitro* cuando se añade antes del coágulo de fibrinógeno. Despabilase es una enzima de sanguijuela que hidroliza la fibrina y es promisorio por la reversión de la acción del factor XIIIa, lo cual facilita la acción fibrinolítica. Ninguna de estas sustancias ha sido ensayada en humanos, pero constituyen una perspectiva en el desarrollo de sustancias específicas para inhibir la formación de trombos y aumentar las posibilidades profilácticas y terapéuticas en tromboembolismo.

Inhibidores de la vía extrínseca: factor VIIa/factor tisular

Otros inhibidores, en etapas iniciales, de la coagulación han sido desarrollados por método recombinante y han sido evaluados en estudios clínicos. Incluyen el inhibidor de la vía del factor tisular, TFPI, que inhibe el complejo factor tisular-factor VIIa, el péptido anticoagulante NAPc2 y el inhibidor del factor VIIa conocido como factor VIIai.

El TFPI es un inhibidor natural que modula la iniciación de la coagulación e inhibe el complejo factor VIIa/factor tisular. Se encuentra en el plasma, en los gránulos alfa plaquetarios y en la célula endotelial de la superficie. El TFPI se une primero al factor Xa y forma un complejo que inactiva a su vez al factor VIIa dentro del complejo VIIa/factor tisular. Los niveles de TFPI aumentan con la administración de heparina y HBPM. Hay varios estudios clínicos fase 2 y 3 en pacientes con sepsis; sin embargo, los resultados promisorios de fase 2 no se han confirmado en los estudios fase 3.

NAPc2

Es un polipéptido originalmente aislado del *Ancylostoma caninum*, que se une a un sitio no catalítico del factor X y Xa formando un complejo NAPc2/factorXa

que inhibe el factor VIIa dentro del complejo factor VIIa/factor tisular. Su vida media es de 50 horas después de inyección subcutánea y ha sido ensayado en trombopprofilaxis en un estudio abierto fase 2 para establecer dosis en pacientes con cirugía de rodilla, utilizando dosis entre 1 a 12 horas después de cirugía y cada 2 días, hasta un máximo de 4 dosis. Las dosis de 3 mcg/Kg administradas 1 hora después de cirugía, fueron más efectivas. La seguridad del NAPc2 y dosis escalonadas se llevan a cabo en un estudio doble ciego controlado con placebo en 154 pacientes sometidos a angiografía coronaria electiva. Existe otro estudio fase 2 en pacientes con angina inestable y con infarto de miocardio con o sin elevación del segmento ST, en el cual se comparan NAPc2 con antiplaquetarios adyuvantes, ácido acetil salicílico, clopidogrel y glicoproteína GPIIb/IIIa, con heparina y HBPM.

Inhibidores factor VIIa

Los inhibidores del factor VIIa, el fVIIai, han demostrado disminución de la iniciación de la coagulación en modelos de trombosis animales. En un estudio clínico con 491 pacientes con intervención coronaria percutánea, con dosis de 50 a 400 microgramos comparado con heparina, no se evidenciaron resultados superiores a heparina, por lo cual no se han desarrollado más estudios.

Inhibidores del factor IXa

Los inhibidores del factor IXa se han estudiado en modelos animales con efectividad antitrombótica, pero sin estudios clínicos aún.

Indicaciones clínicas de nuevos fármacos anticoagulantes

Profilaxis de tromboembolismo venoso

Las HBPM y la warfarina han demostrado efectividad y seguridad en la trombopprofilaxis de pacientes de alto riesgo con cirugía ortopédica y en el tratamiento de pacientes con TEV. Entre los nuevos anticoagulantes, el fondaparinux ha demostrado ser tan efectivo como estos agentes, con licencia para trombopprofilaxis en pacientes

ortopédicos de alto riesgo. Sin embargo, los ortopedistas se muestran cautos en su uso, por la percepción de mayor sangrado en pacientes con fondaparinux, comparado con enoxaparina. A pesar de que los trombos detectados por venografía fueron menores con fondaparinux, los ortopedistas opinan que son trombos pequeños y sin relevancia clínica.

Ximelagatrán ha demostrado ser efectivo en tromboprofilaxis venosa y ha sido aprobado en Europa, pero no tiene aún licencia en los Estados Unidos. La HBPM es efectiva en profilaxis venosa después de cirugía de rodilla y cadera, mientras fondaparinux se recomienda en profilaxis de cirugía de cadera. La eficacia de ximelagatrán ha sido similar a la de HBPM en estos pacientes. Ximelagatrán preoperatorio ha sido más efectivo que la HBPM pero la tasa de sangrado es mayor.

En pacientes con problemas médicos y de cirugía general, fondaparinux ha demostrado ser efectiva en tromboprofilaxis. Aún no ha sido comparada con heparina o HBPM en pacientes médicos. En cirugía general, fondaparinux ha resultado tan efectiva y segura como la HBPM y más efectiva en pacientes con cirugía por cáncer.

Tratamiento de TEV

La HBPM es efectiva y segura en la terapia inicial de TEV agudo. En estudios MATISSE, recientemente terminados, se sugiere que fondaparinux es tan efectivo y seguro como heparina y HBPM para el tratamiento inicial de pacientes con tromboembolismo venoso; el reemplazo de las HBPM depende del costo del fondaparinux, lo que dificultaría un uso amplio en la práctica clínica. Otra limitación de fondaparinux es que no se cuenta con antídoto, ya que su vida media prolongada hace que sea un riesgo para la vida del paciente en caso de sangrado y el uso de complejo de factor VII no es viable en muchos centros clínicos, es costoso y puede promover trombosis.

Ximelagatrán ha demostrado ser un potencial reemplazo de warfarina para prevención secundaria de TEV de acuerdo con resultados de estudios THRIVE; no requiere controles de coagulación y su acción anticoagulante es predecible. Falta determinar la eficacia de ximelagatrán en pacientes de alto riesgo de trombosis con cáncer o síndrome antifosfolípido.

Prevención de la trombosis arterial

La warfarina ha demostrado ser más efectiva que el ácido acetil-salicílico en profilaxis de embolización en pacientes con fibrilación auricular, pero se ha limitado su uso por la necesidad de control frecuente del nivel de anticoagulación y su amplia variación por interferencia a drogas o alimentos, además del elevado riesgo de sangrado en estos pacientes, casi siempre ancianos, que necesitan prevenir accidente cerebral vascular por lo cual ximelagatrán constituye el reemplazo potencial de warfarina en la terapia de estos pacientes de acuerdo con los estudios SPORTIF III y V.

Los anticoagulantes parenterales siguen siendo importantes en la terapia de síndromes coronarios agudos y los resultados de REPLACE-2 sugieren que bivalirudina obvia los antagonistas GPIIb/IIIa en la mayoría de pacientes con riesgo leve a moderado post-intervención percutánea con menor sangrado. Fondaparinux, NAPc2 y DX0965a están pendientes por establecer su indicación en estos casos. Los estudios iniciales de ximelagatrán en prevenir isquemia recurrente a largo plazo son promisorios; sin embargo, hace falta comparar con warfarina o su combinación con ácido acetil-salicílico y clopidogrel. Falta por establecer la utilidad de ximelagatrán en pacientes con válvulas mecánicas, lo que facilitaría el cuidado de estos pacientes especialmente de aquellos que viven en sitios alejados, sin acceso a laboratorios de coagulación, y simplificaría el control de mujeres con válvulas mecánicas durante el embarazo.

La evidencia de un gran número de nuevos anticoagulantes en estado avanzado de desarrollo, permite un aumento de las opciones en prevención y terapia de problemas tromboticos, de origen tanto venoso como arterial y el reemplazo de las sustancias anticoagulantes actuales, algunas de ellas usadas por más de sesenta años, por compuestos que permitan una anticoagulación oral prolongada más conveniente, en un futuro muy cercano.

Bibliografía

1. Haas S. Medical indications and considerations for future clinical decision making. *Thromb Res* 2003;109 (suppl 1): S31-S37.

2. Van Aken H, Bode C et al. Anticoagulation: the present and future. *Clin Appl Thromb Hemost* 2001;7:195-204.
3. Eriksson BI, Bergquist D et al. Ximelagatran and melagatran compared with dalteparina for prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement: the METHRO II randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 1441-1447.
4. Olsson SB. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation SPORTIF III: randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 1691-1698.
5. Schulman S, Wahlander K et al. Secondary prevention of venous thromboembolism with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran. *N Engl J Med* 2003; 349: 1713-1721.
6. Hirsh J, Weitz JI. New antithrombotic agents. *Lancet* 1999; 353: 1431-1436.
7. Eriksson BI, Bauer KA, Lassen MR et al. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery. *N Engl J Med* 2001; 345: 1298-1304.
8. Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, et al. Postoperative fondaparinux versus postoperative enoxaparin for prevention of venous thrombo-embolism after elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002; 359: 1721-1726
9. Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI et al. Fondaparinux vs. enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: a meta-analysis of 4 randomised doubleblind studies. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1833-1840.
10. Topol E. Recent advances in anticoagulant therapy for acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2001; 142: S22-9.
11. Fuster V, Badimon L et al. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992; 326: 310-8.
12. Girelli D, Russo C, Ferraresi P et al. Polymorphisms in the factor VII gene and the risk of myocardial infarction in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 774-780.
13. Ananyeva N, et al. Intrinsic pathway of blood coagulation contributes to thrombogenicity of atherosclerotic plaque. *Blood* 2002; 99: 4475-4485.
14. Halperin J. Ximelagatran compare with warfarin for prevention of thromboembolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: SPORTIF III and V. *Am Heart J* 2003; 146: 431-438.
15. Kessler CM. Current and future challenges of antithrombotic agents and anticoagulants: strategies for reversal of hemorrhagic complications. *Semin Hematol* 2004; 41(suppl 1): 44-50.
16. Levi M, Bijsterveld NR, Keller TT. Recombinant factor VIIa as an antidote for anticoagulant treatment. *Semin Hematol* 2004; 41(suppl 1): 65-9.
17. Weitz JI, Hirsh J, Samama MM. The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126: 265s-286s.
18. Hirsh J, Odonell M, Weitz JI. New anticoagulants. *Blood* 2005; 105: 453-463.
19. Turpie AG. Pentasaccharides. *Semin Hematol* 2002; 39: 158-171.
20. Lawson JH, Murphy MP. Challenges for providing effective hemostasis in surgery and trauma. *Semin Hematol* 2004; 41(suppl 1): 55-64.
21. Levy JH. Novel intravenous antithrombins. *Am Heart J* 2001; 141: 1043-1047.
22. Linkins LA, Weitz J. New anticoagulant therapy. *Annu Rev Med*. 2005; 56: 63-77
23. Bick RL, Fareed J et al. Unfractionated heparin, low molecular weight heparins, and pentasaccharide: basic mechanism of actions, pharmacology, and clinical use. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005; 19(1): 1-51
24. Hoppener MR, Buller HR. New anticoagulants and thromboprophylaxis. *British J Surg* 2005; 92: 259-261.