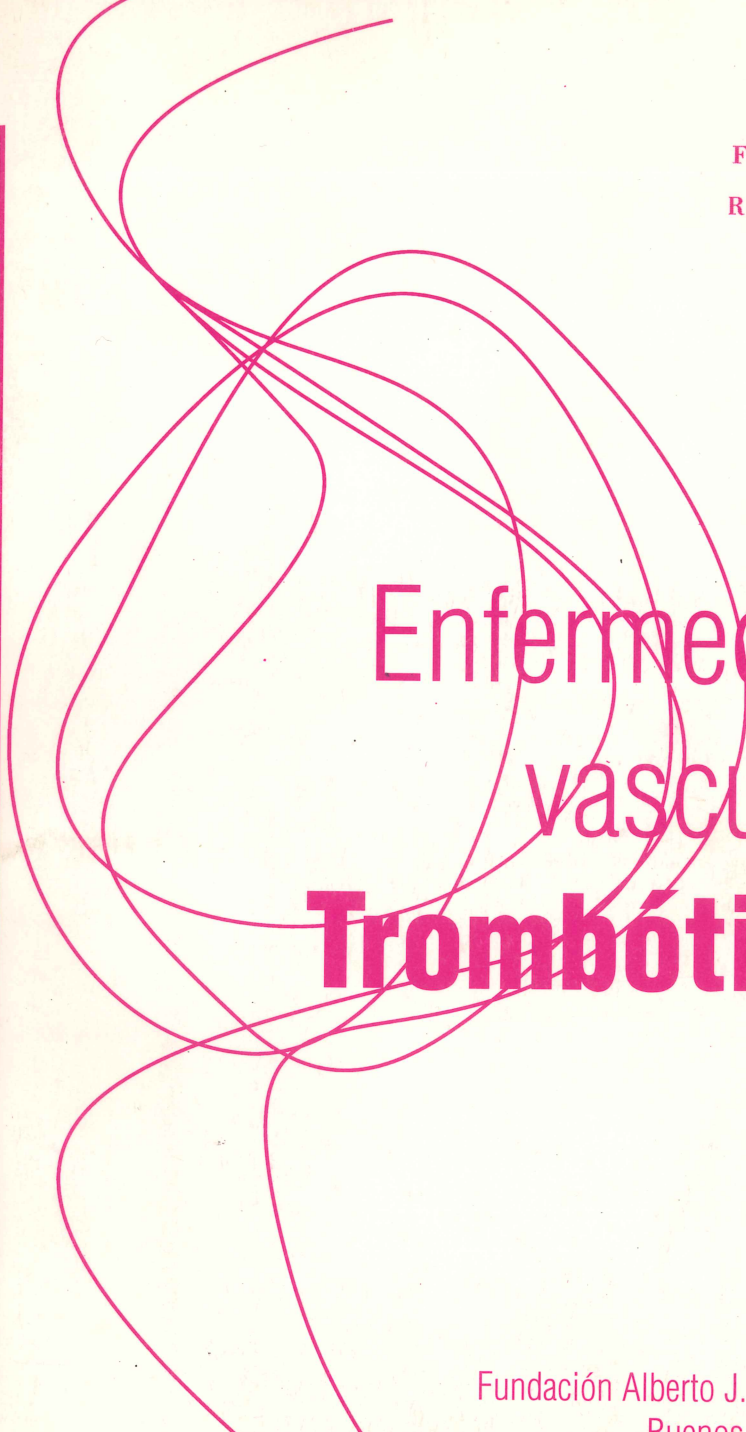


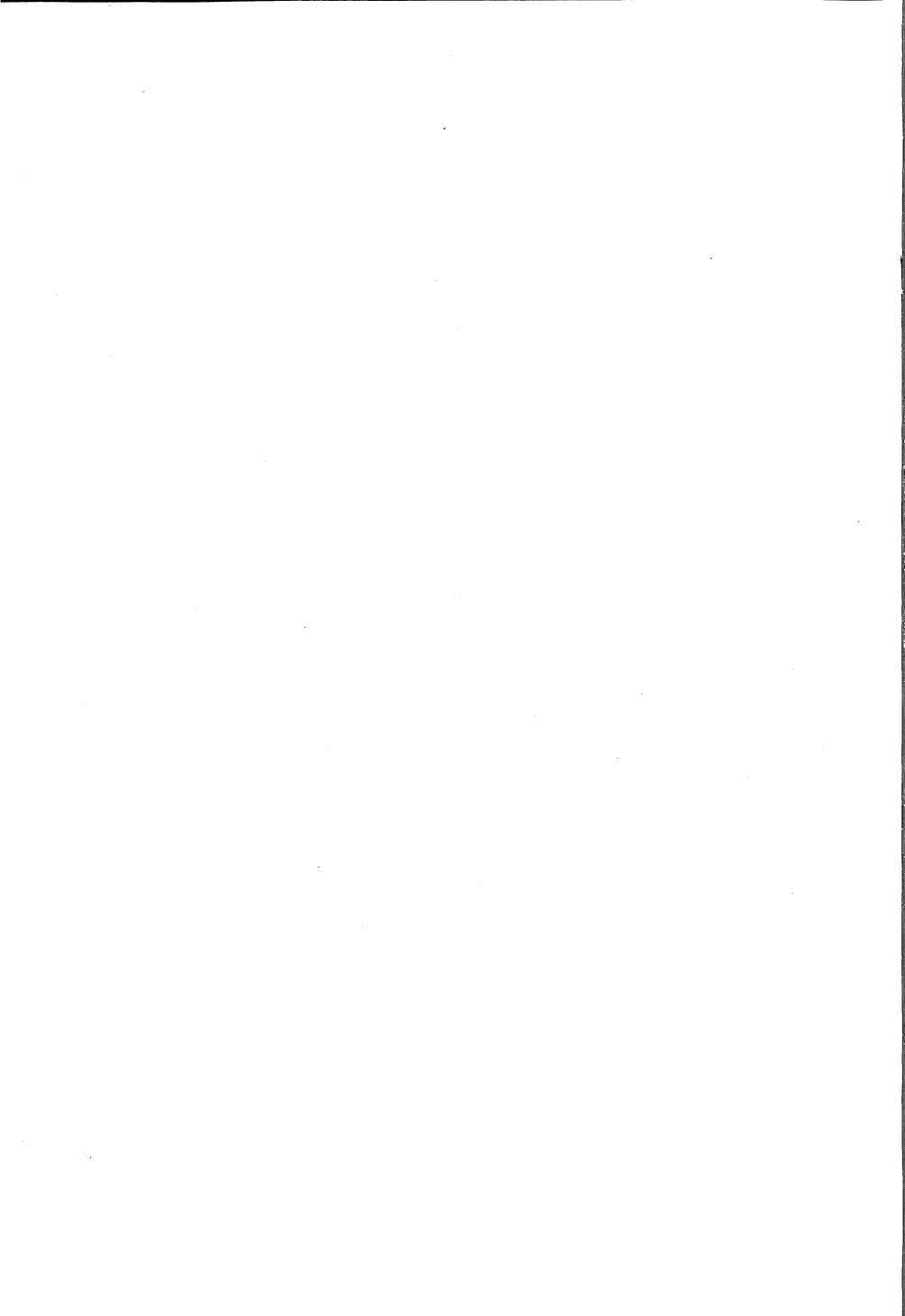


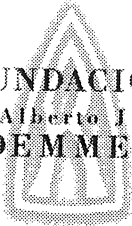
FUNDACIÓN
Alberto J.
ROEMMERS

Enfermedad vascular **Trombótica**

Fundación Alberto J. Roemmers
Buenos Aires 2002

Enfermedad vascular trombótica





FUNDACIÓN
Alberto J.
ROEMMERS

Enfermedad vascular trombótica

Actas del Simposio Internacional
organizado por la Fundación
Alberto J. Roemmers el día 19 de
Octubre de 2001 en el Aula
Magna de la Academia Nacional
de Medicina

Editores

Dr. Miguel de Tezanos Pinto
Dr. Manuel Luis Martí

Buenos Aires
2002

Libro de edición argentina de distribución gratuita.

Es propiedad.

Derechos reservados.

© por la Fundación Alberto J. Roemmers.

Buenos Aires, Argentina.

Queda hecho el depósito que marca la ley 11.723.

Impreso en Argentina.

Printed in Argentina.

Índice

Factores de Riesgo de Trombosis y Enfermedad Vascular <i>Dr. Frits R. Rosendaal</i>	13
Síndrome Antifosfolípídica y accidente cerebrovascular <i>Dr. Steven R. Levine y Dr. Bradley S. Jacobs</i>	19
Tratamiento Antitrombótico en síndromes coronarios agudos. Estudio con heparinas de bajo peso molecular <i>Dr. Marc Cohen</i>	33
Tratamiento Trombolítico del accidente cerebrovascular <i>Dr. Steven R. Levine</i>	49
Incidencia de los anticonceptivos orales y de la terapia de reemplazo hormonal en la trombosis vascular <i>Dr. Frits R. Rosendaal</i>	63



FUNDACIÓN
Alberto J.
ROEMMERS

Fundación Alberto J. Roemmers

Creada en 1975 por
Doña Candelaria N. Wolter de Roemmers e hijos

Presidente

Dr. Rodolfo F. Hess

Vice-Presidente

Dr. Enrique E. Müller

Secretario

Dr. Manuel Luis Martí

Vocales

Dr. Julio A. Bellomo

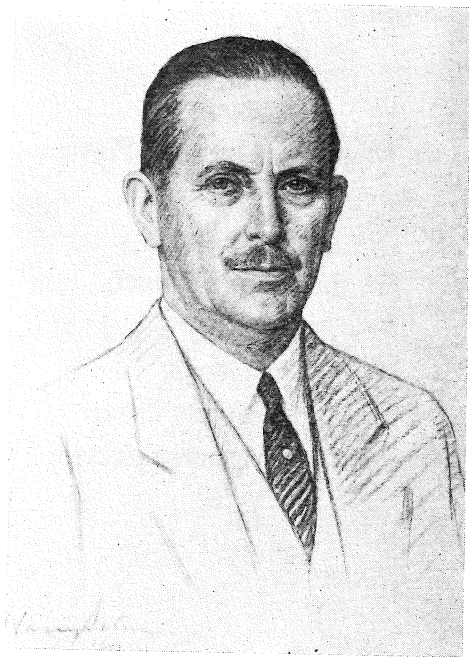
Sr. Alberto Roemmers

Dr. Miguel de Tezanos Pinto

Fiscalizadores

Dr. Eduardo L. Billinghamurst

Dr. Carlos Montero



ALBERTO J. ROEMMERS
1890 - 1974

SIMPOSIO INTERNACIONAL SOBRE ENFERMEDAD VASCULAR TROMBÓTICA

Presidente

Dr. Miguel de Tezanos Pinto

Vicepresidente

Dr. Raúl Pérez Bianco

Coordinadoras

Dra. María Ángela Lazari

Dra. Susana Meschengiesser

INVITADOS EXTRANJEROS

Dr. Marc Cohen

Professor of Medicine. MCP Hahnemann University
School of Medicine
Director of Clinical Research. Hahnemann University
Hospital
President. Cardiovascular Institute of Philadelphia
Philadelphia, U.S.A.

Dr. Steven Richard Levine

Professor of Neurology. Mount Sinai School of Medicine,
New York University
Director, Stroke Program. Wayne State University
Detroit Medical Center
Member, Program Committee, National Stroke Association.
New York, U.S.A.

Dr. Frits R. Rosendaal

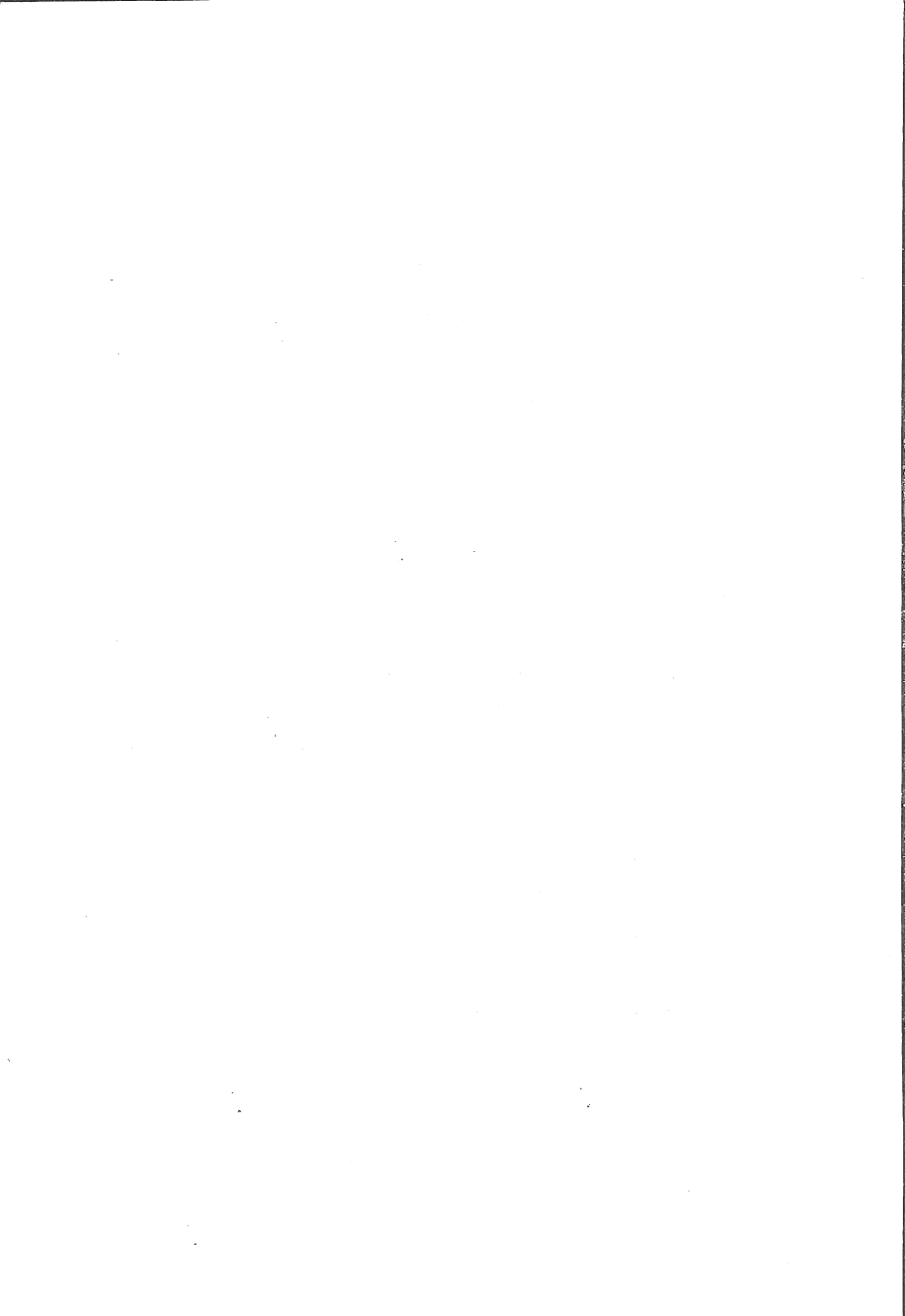
Professor of Clinical Epidemiology.
Leiden University Medical Center.
Professor, Clinical Epidemiology of Hemostasis and Thrombosis.
Chairman, Clinical Epidemiology. University of Washington,
Seattle. U.S.A. Leiden, The Netherlands.



El Dr. Rodolfo F. Hess, Presidente de la
Fundación Alberto J. Roemmers, inaugura el Simposio

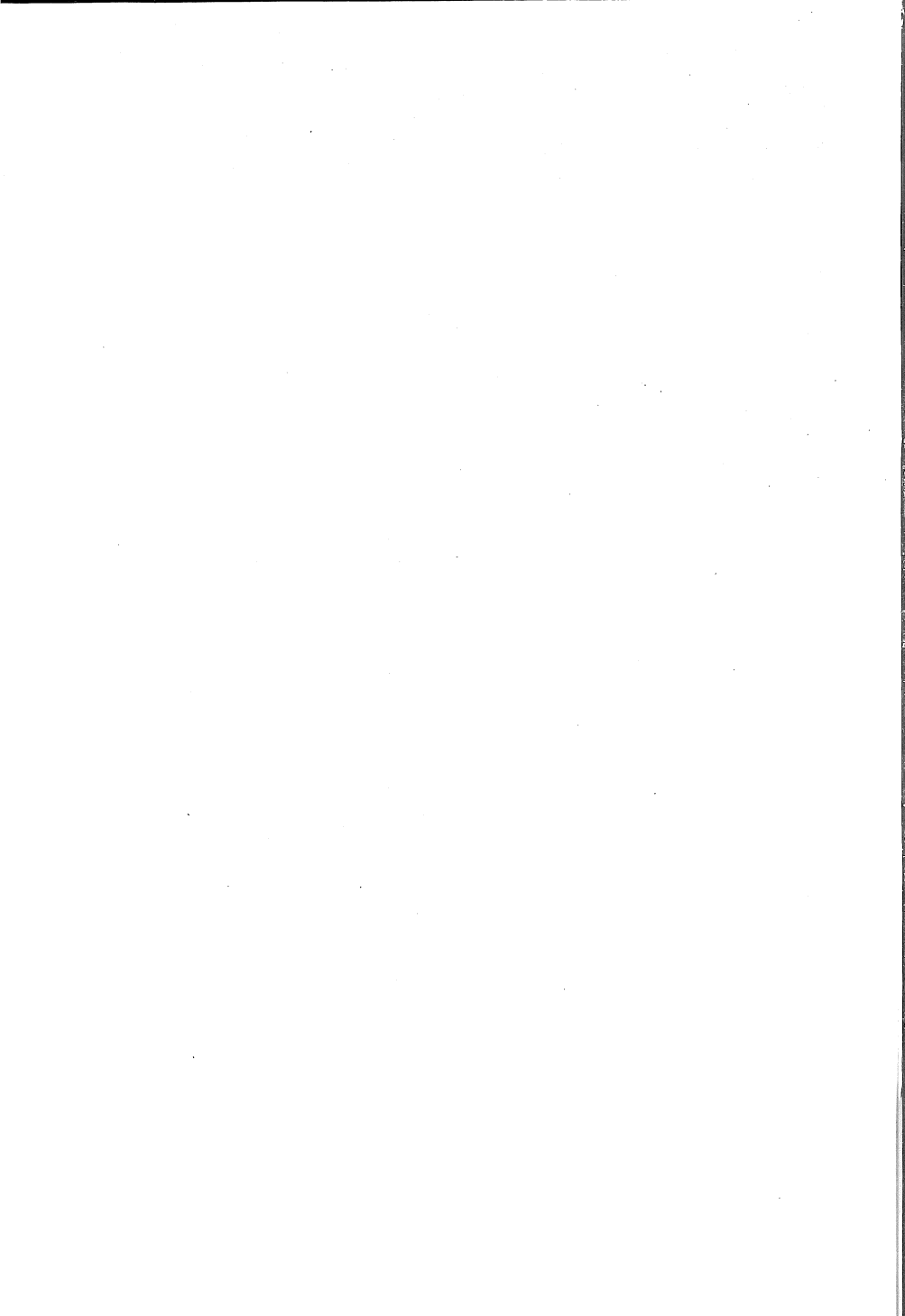


El Dr. Miguel de Tezanos Pinto, Presidente del Simposio,
durante la inauguración



Factores de riesgo de trombosis y enfermedades vasculares

Dr. Frits R. Rosendaal



Historia de la trombosis

La trombosis venosa es una enfermedad que se conoce desde hace varios siglos. En el pasado, era frecuente observarla luego de una sangría, y se consideraba era de naturaleza infecciosa; de allí el nombre de "tromboflebitis". En las primeras menciones de esta afección se describen casos de mujeres que comenzaban a experimentar molestias en las piernas poco después del parto, con lo cual recibió el nombre de "pierna de leche". En algunos casos, estos cuadros de pierna de leche (flegmasía alba dolens) desembocaban en la muerte súbita del paciente. Es probable que se tratara de una trombosis venosa profunda complicada con embolia pulmonar. El síndrome de la "pierna de leche" hizo que mucha gente pensara que los síntomas estaban causados por la retención de leche o de loquios, y varios años después, en 1759, Puzos seguía aconsejando a las mujeres que amamantaran a sus hijos para prevenir la trombosis. White, en 1784, sugirió que la trombosis era causada por una

obstrucción de los vasos linfáticos, y no fue sino hasta 1823 que Davis llegó a la conclusión de que la trombosis era causada por coágulos de sangre que obstruían los vasos sanguíneos.

La figura más importante de las primeras etapas de la investigación de la trombosis fue el patólogo Virchow, quien demostró a través de autopsias que había coágulos de sangre en las venas profundas de la pierna y de los pulmones de las personas que habían fallecido a raíz de una embolia pulmonar, y determinó así que se trataba de dos manifestaciones de una misma enfermedad. Virchow también postuló las tres causas principales de la trombosis: cambios en el flujo sanguíneo, cambios en las paredes de los vasos sanguíneos, y cambios en la composición de la sangre [ver ref.]

Causas de la trombosis

Cuando se evalúan las causas de la trombosis es sumamente importante establecer una clara distinción entre la trombosis venosa (trombosis de las venas profundas y embolia pulmonar) y la trombosis arterial (infarto de miocardio e infarto cerebral). En el caso de la trombosis venosa, las principales causas son las que provocan estasis o cambios en la sangre (estado protrombótico). En la trombosis arterial, las principales causas son los cambios en las paredes de los vasos sanguíneos, es decir, la arteriosclerosis, y también inciden, aunque en menor grado, los cambios en la composición de la sangre.

Los principales factores de riesgo en el caso de la trombosis arterial son el tabaquismo, la hipertensión, la hiperlipidemia y la diabetes mellitus. Las anomalías protrombóticas, como ser la deficiencia de anticoagulantes naturales o niveles altos de factores procoagulantes, constituyen factores de riesgo de menor peso. En la trombosis venosa, son importantes las causas de la estasis, como ser inmovilización, cirugía y embarazo, así como también los estados protrombóticos provocados por una deficiencia de los anticoagulantes naturales, niveles altos de factores procoagulantes, tumores y hormonas femeninas.

Tabla 1. Factores de riesgo de la trombosis venosa

estasis	composición de la sangre
inmovilización	deficiencia de proteína C
cirugía	deficiencia de proteína S
yeso	deficiencia de antitrombina
embarazo (avanzado)	factor V de Leiden
puerperio	protrombina 20210A
viajes prolongados	hiperhomocisteinemia
	tumores
	embarazo (primeros meses)
	estrógenos
	anticuerpos antifosfolípidos /
	anticoagulantes lúpicos

La trombosis se presenta en 1-3 de cada 1.000 personas por año. La misma presenta un pronunciado gradiente de edad, y es muy poco frecuente en los niños (menos de 1 de cada 100.000 por año), y bastante común en las personas de edad avanzada (hasta 1 de cada 100 por año). En el 20 por ciento de los casos, los coágulos pueden llegar a causar una embolia pulmonar y, en casos asilados, también la muerte. La tasa de mortalidad estimada para la trombosis es del 1 al 10 por ciento. La consecuencia más grave de la trombosis no mortal es el síndrome posttrombótico, el cual se produce en el 20-25 por ciento de los pacientes. Si bien por lo general no provoca más que molestias y dolor, puede conducir a úlceras gravemente discapacitantes.

Riesgos y factores de riesgo

Cuando se evalúa el efecto de las causas de una enfermedad, a menudo denominados factores de riesgo, es importante tener en cuenta que dicha evaluación puede ser de distinto tipo, y que el tipo de evaluación elegida depende del propósito de la evaluación. En la investigación etiológica, los riesgos se expresan como riesgos relativos, es decir, cuánto más alto es el riesgo de padecer una enfermedad en presencia de un factor de riesgo, y son expresados como coeficientes (razón de tasas, cociente de riesgo, cociente de posibilidades). Este método, si bien es una herramienta útil para la evaluación etiológica, no es de gran valor en el tratamiento clínico,

ya que allí entran en juego riesgos individuales. Por ejemplo, tanto los anticonceptivos orales como la terapia de reemplazo hormonal aumentan unas cuatro veces el riesgo de sufrir una trombosis venosa. Sin embargo, los anticonceptivos orales son administrados a mujeres jóvenes, cuyo riesgo basal es de aproximadamente 1 de cada 10.000 al año. Por lo tanto, el uso de anticonceptivos orales conducirá a un riesgo absoluto de 4 por cada 10.000 (1 en 2500), lo cual equivale a un incremento del riesgo de 3 por cada 10.000. La terapia de reemplazo hormonal se emplea en mujeres posmenopáusicas, las cuales tienen un riesgo basal de alrededor de uno por cada 1.000 por año. En este caso el riesgo asciende a cuatro de cada 1.000 por año, es decir, un riesgo de uno por cada 250, o un incremento de 30 por cada 10.000 mujeres. Esto demuestra que un riesgo relativo de cuatro puede derivar en riesgos absolutos muy diferentes, y puede tener implicancias muy distintas para cada paciente, según el riesgo absoluto. Hay una tercera forma de ver el riesgo, que es a nivel de la comunidad: cuántos de los casos de una enfermedad en particular son causados por un determinado factor de riesgo, o, en otras palabras, cuál es el porcentaje de la enfermedad en cuestión que podría ser eliminado de la comunidad si se eliminara ese factor de riesgo. A esta estimación del riesgo, que puede resultar interesante para los encargados de crear las políticas, se la denomina "riesgo atribuible a la población" (*population attributable risk*, o PAR), y depende del riesgo relativo y de la frecuencia del factor de riesgo en la comunidad.

Sistema de coagulación

La reacción central del sistema de coagulación es la activación de la protrombina, la cual se transforma en trombina. La trombina es una enzima multipotente, que ejerce tres acciones importantes: en primer lugar, activa los factores de coagulación y, por lo tanto, favorece su producción; en segundo lugar, transforma el fibrinógeno soluble en fibrina, lo cual provoca la formación de coágulos; y, en tercer lugar, activa el sistema de anticoagulación, lo cual limita su producción, y es esta acción la que hace que la coagulación se localice donde es necesaria. La activación de la trombina es resultado de la acción de los factores procoagulantes y de sus cofactores, los más importantes de los cuales son el factor VII, el factor IX, el factor X, el factor V y el factor VIII. Los factores anticoagulantes son la proteína C y su cofactor, la proteína S, y la antitrombina (antes denominada antitrombina III). El sistema procoagulante y el sistema anticoagulante mantienen un delicado equilibrio: por un lado, permite una rápida coagulación cuando es necesario, y, por otro lado, impide que se produzca la coagulación cuando no corresponde o fuera del lugar donde existe el riesgo de que se produzca una hemorragia. La alteración de este equilibrio traerá aparejados eventos protrombóticos o hemorrágicos.

La trombina transforma el fibrinógeno en fibrina. Cuando corresponda, este proceso será revertido por el sistema fibrinolítico. También en este caso existe un equilibrio entre el sistema profibrinolítico y el sistema antifibrinolítico, que provocará la fibrinólisis

cuando corresponda, sin provocar una resolución prematura de los coágulos. La enzima central del sistema fibrinolítico es la plasmina, que es el antagonista de la trombina.

En la etiología de la trombosis, las anomalías del sistema procoagulante y del sistema anticoagulante son importantes factores de riesgo. No obstante, las fallas del sistema fibrinolítico no inciden en el desarrollo de trombosis, excepto en el caso de la deficiencia de plasminógeno, que es un trastorno muy poco frecuente.

Factores de riesgo genéticos de la trombosis

Los factores de riesgo genéticos de la trombosis son las deficiencias de anticoagulantes tales como la proteína C, la proteína S y la antitrombina, las cuales son causadas por las denominadas mutaciones "de pérdida de las funciones", así como también por el factor V de Leiden y la mutación de la protrombina 20210A. Estas dos causas son mutaciones "de aumento de las funciones": el factor V de Leiden es causado por una mutación del factor V en el sitio de división de la proteína C activada (APC), lo cual hace que el factor Va sea relativamente insensible a la inactivación por APC (resistencia a la APC); la protrombina 20210A provoca el aumento de los niveles de protrombina.

**Tabla II. Factores de riesgo genéticos
de la trombosis venosa**

factor	frecuencia	riesgo relativo	PAR
	%		%
deficiencia de proteína C	0,2	10	2
deficiencia de proteína S	0,02	10	2
deficiencia de antitrombina	0,02	10	1
factor V de Leiden	5	8	25
protrombina 20210A	2	3	4

Tal como se puede observar en la Tabla II, las deficiencias de anticoagulantes son importantes factores de riesgo en el caso de la trombosis, ya que hacen que el riesgo de padecer dicha enfermedad sea 10 veces mayor. Cabe destacar que no se sabe con exactitud cuál es el riesgo provocado por la deficiencia de proteína S. No obstante, todas estas deficiencias son poco frecuentes y, por lo tanto, son responsables de sólo un pequeño porcentaje de los eventos trombóticos que se producen en la población, tal como lo indica el riesgo atribuible a la población (PAR). Las mutaciones de "aumento de las funciones", el factor V de Leiden y la protrombina 20210A, son factores de riesgo de menor peso, pero como son tan frecuentes son responsables de un porcentaje de eventos en la población mucho mayor que el provocado por las deficiencias.

Factores de riesgo de origen múltiple

Los últimos estudios demuestran que cuando los niveles de factores procoagulantes son elevados aumenta el riesgo de sufrir una trombosis. Esto es lo que sucede en el caso de niveles altos de protrombina (factor II), de factor VIII, de factor IX, de factor XI, y posiblemente de factor X. La presencia de niveles elevados de factor VII, factor V y factor XII aparentemente no aumentan el riesgo de padecer trombosis venosa. En la Tabla III consta el riesgo generado por cada uno de estos factores.

Tabla III. Factores procoagulantes como factores de riesgo de la trombosis venosa

factor	frecuencia %	riesgo relativo	PAR %
niveles elevados de factor VIII	10	3	16
niveles elevados de factor IX	10	3	16
niveles elevados de factor XI	10	2	10

Se consideran niveles elevados a aquellos que se ubican en el 10 por ciento superior de la población (percentilo 90). Los valores límite de estos niveles son: 150 UI/dl para el factor VIII, 129 U/dl para el factor IX, y 121 U/dl para el factor XI.

En el caso de estos factores de riesgo, el valor límite a partir del

cual se habla de "niveles altos" obviamente es arbitrario. Cuando se trata de niveles que son habituales en la población, es decir, el 10 por ciento superior, tal como se puede apreciar en la Tabla III, es evidente que estos factores de riesgo no tienen tanto peso, pero son responsables de una gran proporción de los eventos protrombóticos que se producen en esa población. Hasta el momento no se ha podido determinar cuáles son los determinantes de niveles elevados de factores de coagulación; es probable que sean de origen múltiple, es decir, tanto genéticos como adquiridos. En el caso de los niveles elevados de factor VIII, es bien sabido que el grupo sanguíneo es un determinante genético, y los estudios de antecedentes familiares señalan además otros factores genéticos como probables determinantes.

Factores de riesgo adquiridos

Los factores de riesgo adquiridos pueden dar lugar a cambios protrombóticos en la composición de la sangre, como los provocados por los estrógenos, los anticuerpos antifosfolípidos y el embarazo, o que conducen a estasis, como es el caso de la cirugía, la inmovilización y también el embarazo. Si bien actualmente es una práctica de rutina indicar un tratamiento profiláctico con anticoagulantes en presencia de varios factores que implican un alto riesgo de trombosis, especialmente en el caso de la cirugía ortopédica o neurológica, la frecuencia de estos factores de riesgo hace que sigan siendo responsables de un gran porcentaje de todos los even-

tos trombóticos que se producen en la población. En vista de que en estos últimos años se ha determinado fehacientemente que la trombosis es una enfermedad que obedece a múltiples causas, y sólo se produce cuando se convergen varios factores de riesgo, es probable que los individuos que desarrollan una trombosis ante la exposición a un factor de riesgo ambiental, también tengan otros factores de riesgo, posiblemente de origen genético.

Combinaciones de factores de riesgo

La trombosis es una enfermedad que obedece a múltiples causas. El desafío para el futuro no va a ser sólo poder identificar los factores que incrementan el riesgo de un grupo de personas en particular sino también poder explicar porqué es que un determinado individuo desarrolla trombosis en un determinado momento y no en otro. Ello se debe a la interacción de los factores de riesgo. En algunos casos, cuando se conjugan varios factores de riesgo, el riesgo de trombosis es mayor que el que cabría esperar a partir del riesgo que implica cada uno de ellos (sinergia). Esto es lo que sucede en el caso de la deficiencia de proteína C y el factor V de Leiden (interacción entre factores genéticos), y también del factor V de Leiden y el uso de anticonceptivos orales (interacción entre los factores genéticos y los ambientales). El conocer cuál es la interacción entre los factores de riesgo nos permitirá evaluar el perfil de riesgo de cada paciente el particular.

Bibliografía

En este trabajo no se han incluido referencias bibliográficas. Para aquellas personas que deseen leer ponencias más detalladas sobre las causas de la trombosis, se brinda un apéndice donde consta un listado de dichos trabajos, así como también las referencias de los estudios originales.

1. Carter CJ: The natural history and epidemiology of venous thrombosis. *Prog Cardiovasc Dis* 1994; 36:423-438.
2. Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA, Bertina RM, Bochkov NP, Boulyjenkov V, Chandy M, Dahlbäck B, Ginter EK, Miletich JP, Rosendaal FR, Seligsohn U: Inherited Thrombophilia: Part I. *Thromb Haemost* 1996;76:651-662.
3. Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA, Bertina RM, Bochkov NP, Boulyjenkov V, Chandy M, Dahlbäck B, Ginter EY, Miletich JP, Rosendaal FR, Seligsohn U: Inherited Thrombophilia: Part II. *Thromb Haemost* 1996;76:824-834.
4. Rosendaal FR: Risk factors for venous thrombosis: prevalence, risk and interaction. *Semin Hematol* 1997;34:171-187.
5. Rosendaal FR: Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999;353:1167-1173.

6. Rosendaal FR: Risk factors for venous thrombotic disease. Thromb Haemost 1999;82:610-619.



Una vista del Simposio

Síndrome antifosfolípido y accidente cerebrovascular

Dr. Steven R. Levine y Dr. Bradley S. Jacobs



Síntesis

Al considerar el diagnóstico del síndrome antifosfolípido en personas con accidente cerebrovascular isquémico o accidente isquémico transitorio, es importante evaluar cómo concuerdan los antecedentes y los datos de laboratorio con este diagnóstico en oposición a otras etiologías de infarto. Cuanto menor es la cantidad de factores de riesgo de una enfermedad vascular típica y cuanto más confirmatorios son los datos de laboratorio (por ejemplo, títulos altos de anticuerpos anticardiolipina y/o presencia de lupus anticoagulante), tanto más fuerte es la sospecha de la existencia de síndrome antifosfolípido. No se dispone de buenos datos aleatorizados, prospectivos, sobre la prevención del accidente cerebrovascular con alguna forma de tratamiento después de un primer accidente cerebrovascular o de un accidente isquémico transitorio asociado con anticuerpos antifosfolípidos. En estos casos puede considerarse la anticoagulación con un índice interna-

cional normalizado (INR) de 2-3 como, por ejemplo, los antiagregantes plaquetarios, si no se encuentra un origen cardíaco evidente. Si se escoge la anticoagulación y no se presenta recurrencia y el nivel de anticuerpos antifosfolípidicos aparentemente disminuye, puede ser adecuado pasar a una medicación preventiva del accidente cerebrovascular que conlleve un riesgo menor, como es el caso de los antiagregantes plaquetarios. En pacientes con mayor cantidad de factores de riesgo de una enfermedad vascular típica y menos datos de laboratorio que confirmen el diagnóstico de síndrome antifosfolípido (por ejemplo, título bajo a moderado de anticuerpos anticardiolipina y ausencia de otros datos clínicos o serológicos que demuestren la existencia de síndrome antifosfolípido), se puede considerar un enfoque más conservador e iniciar un tratamiento con un antiagregante plaquetario. En cualquiera de estas situaciones, el estricto seguimiento de la trombosis recurrente y los anticuerpos antifosfolípidicos puede ayudar a determinar si se deberán tener en cuenta tratamientos más o menos agresivos (arriesgados). Se aguardan resultados de ensayos clínicos aleatorizados, controlados, de diferentes opciones de tratamiento para el síndrome antifosfolípido.

Introducción

Bowie y colaboradores observaron con perspicacia en 1963 que se presentó trombosis en pacientes con lupus eritematoso sistémi-

co, a pesar de la presencia de un "anticoagulante" en circulación [1]. Ahora se acepta, por lo general, que algunos pacientes con anticuerpos antifosfolípidicos desarrollan eventos trombocclusivos sin signos clínicos de lupus eritematoso sistémico. Una de las clasificaciones propuestas de síndrome antifosfolípidico incluye criterios clínicos y de laboratorio (véase tabla). El síndrome antifosfolípidico primario ocurre sin la presencia de una enfermedad autoinmunitaria sistémica, en tanto el síndrome antifosfolípidico secundario se presenta con ésta. Aproximadamente la mitad de los pacientes con anticuerpos antifosfolípidicos tienen el síndrome primario.

Los anticuerpos antifosfolípidicos comprenden una familia heterogénea de anticuerpos que son detectados en forma de inmunorreacción a los fosfolípidos cargados negativamente (por lo general, la cardiolipina o la fosfatidilserina) o a beta-2-glucoproteína-I, o bien por su capacidad de prolongar las pruebas de coagulación dependientes de fosfolípidos (lupus anticoagulante). Por lo tanto, lo que denominamos anticuerpos antifosfolípidicos probablemente esté constituido por un grupo de anticuerpos, cuya única característica común es la reactividad a los complejos fosfolípidicos/proteínicos, pero con diferentes fenotipos inmunomediados y riesgo de trombosis. En la actualidad, las dos pruebas usadas con mayor frecuencia en la práctica clínica para detectar anticuerpos antifosfolípidicos son los anticuerpos anticardiolipina (anticuerpos anticardiolipina; más prevalentes pero menos específicos) y el lupus anticoagulante (menos prevalente pero más específico). Aún resta determinar qué conjunto de pruebas de anticuerpos antifosfolípi-

dicos y sus resultados (valores límites) predicen mejor el riesgo de un paciente dado de presentar otros eventos tromboclusivos inmunomediados.

El isotipo de anticuerpos anticardiolipina principalmente comprometido en la trombosis es IgG, más específicamente el subtipo IgG2 [2]. Datos recientes sugieren que la presencia de títulos altos de inmunorreacción a anticuerpos anticardiolipina, principalmente del isotipo IgG pero probablemente también del isotipo IgM, se correlacionan con un aumento del riesgo de trombosis [3-6]. La significación del isotipo IgA es menos clara. Por lo general, los títulos de los anticuerpos anticardiolipina IgG comprometidos en eventos cerebrovasculares isquémicos clínicos son superiores a 40 GPL.

Son raros los resultados negativos falsos de anticuerpos anticardiolipina, en tanto los resultados positivos falsos pueden deberse a infección, a hipergammaglobulinemia, a factor reumatoide, o bien a una muestra calentada. La anticoagulación no produce efectos sobre esta determinación. Pueden presentarse resultados negativos falsos de la prueba de lupus anticoagulante en presencia de plaquetas. Pueden presentarse resultados positivos falsos en presencia de inhibidores de factores específicos, anticoagulantes o infección [7].

El infarto cerebral focal es la manifestación arterial inmunomediada más común y más grave asociada con anticuerpos antifosfolípidicos. Sin embargo, a pesar de los estudios fuertemente indicativos [8], aún permanece sin dilucidar el papel preciso de los anticuerpos anticardiolipina como grupo de autoanticuerpos en la

patogénesis del accidente cerebrovascular isquémico. También resulta sin explicación el hecho de que los pacientes con anticuerpos antifosfolipídicos que presentan un evento isquémico recurrente, tienden a presentar un evento posterior similar al evento inicial (es decir, de arterial a trombosis arterial y de venoso a trombosis venosa).

No todos los pacientes con anticuerpos antifosfolipídicos experimentan trombosis. Esto no niega su papel como factor de riesgo. De manera similar, no todos los pacientes con hipertensión sufren un accidente cerebrovascular, si bien la hipertensión es un factor de riesgo muy fuerte del accidente cerebrovascular. Por otra parte, la hipertensión causa accidente cerebrovascular a través de diversos mecanismos. Se ha lanzado una investigación de los anticuerpos antifosfolipídicos con el fin de perfeccionar las técnicas para separar los tipos de anticuerpos antifosfolipídicos que representan el mayor riesgo de trombosis y los mecanismo precisos involucrados.

Algunos de los mecanismos propuestos de la isquemia cerebral relacionados con los anticuerpos antifosfolipídicos incluyen un estado hipercoagulable asociado, desarrollo de una vasculopatía funcional y/o una cardiopatía valvular relacionada, semejante a la endocarditis de Libman-Sacks. Una variedad de efectos sobre las plaquetas, las proteínas que intervienen en la coagulación y las células endoteliales se atribuyó a los anticuerpos antifosfolipídicos, lo cual sugiere una contribución potencialmente directa al desarrollo de la trombosis y a otras manifestaciones clínicas [9]. Muchos investigadores están a favor de la hipótesis doble para explicar cómo

los anticuerpos antifosfolipidicos podrian causar trombosis. Esta hipótesis propone la inducción de anticuerpos antifosfolipidicos desde un estado protrombótico, en el cual la trombosis es disparada por un disparador local que de lo contrario sería insuficiente (por ejemplo, infección, lesión, activación de células endoteliales). Factores inmunológicos pueden contribuir no sólo a la trombosis, sino también a la aterosclerosis mediada por anticuerpos antifosfolipidicos [10]. En los pacientes con síndrome antifosfolipidico han aumentado los niveles de anticuerpos a la lipoproteína de baja densidad oxidada, asociados con la evolución de la aterosclerosis y el riesgo de eventos trombocclusivos [11]. Finalmente, una variedad de lesiones cardíacas valvulares estuvo asociada con anticuerpos antifosfolipidicos que causaron émbolos cardíacos, un posible mecanismo del accidente cerebrovascular en algunos pacientes. La ecocardiografía (principalmente bidimensional, transtorácica) es anormal en un tercio de los pacientes, lo cual es típico de lesiones valvulares (predominantemente mitrales) no específicas del lado izquierdo, caracterizadas por el engrosamiento de la válvula [12, 13].

Desafortunadamente, la mayoría de los estudios, en los cuales se evalúa el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico con anticuerpos antifosfolipidicos y la eficacia de los tratamientos, no ha tenido definiciones de laboratorio uniformes de un anticuerpo antifosfolipidico "positivo". El isotipo del anticuerpo anticardiolipina (IgG, IgM, o IgA) analizado y la definición de un nivel significativamente alto ha variado entre los estudios. Además, en muchos estudios se ha investigado la función de los anticuerpos anticardiolipi-

na, pero no la del lupus anticoagulante. Estos aspectos complican la evaluación del riesgo de trombosis con anticuerpos antifosfolípidicos y la determinación de los mejores tratamientos para prevenir la trombosis.

Hasta ahora, se han intentado dos estrategias principales para prevenir la trombosis asociada con anticuerpos antifosfolípidicos: tratamientos dirigidos a las vías de coagulación y tratamientos dirigidos a la respuesta inmunitaria. Si bien se han administrado tratamientos empíricos para prevenir el accidente cerebrovascular secundario en personas con anticuerpos antifosfolípidicos, sólo hay datos sobre la eficacia del nivel C2 [14, 15]. Estamos aguardando los resultados de ensayos clínicos aleatorizados, prospectivos con una definición estándar de anticuerpos antifosfolípidicos. En el estudio Anticuerpos Antifosfolípidicos y Accidente Cerebrovascular (APASS: *Antiphospholipid Antibodies and Stroke Study*) asociado con el estudio WARSS (*Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study*) [16] se sugiere que tanto el ácido acetilsalicílico como la warfarina administrados en las dosis dadas son equivalentes para prevenir eventos trombocclusivos recurrentes después del accidente cerebrovascular isquémico.

Inmunoanálisis y estudios de la coagulación

Se pueden detectar anticuerpos antifosfolípidicos en muchos laboratorios de análisis clínicos por medio de determinaciones se-

rológicas estándar de sífilis, la prueba en fase sólida de anticuerpos anticardiolipina y la prueba LA (Horbach, 1996). La baja sensibilidad del análisis del *Venereal Disease Research Laboratory* (VDRL) en pacientes con trombosis relacionada con anticuerpos antifosfolípidicos excluye su uso como análisis de diagnóstico de alto rendimiento, pero los resultados del análisis pueden aumentar la sospecha de la presencia de anticuerpos antifosfolípidicos en pacientes que se sometieron al análisis de sífilis. La prueba LA es una determinación funcional de antifosfolípidos, en tanto los inmunoanálisis en fase sólida determinan la concentración de anticuerpos y la afinidad de unión. Los resultados positivos de cualquiera de los análisis se asociaron de manera independiente con la trombosis, y se observó una coincidencia parcial entre los resultados de ambos análisis. No obstante, la preponderancia de los datos indica que la prueba LA es más específica para los pacientes en riesgo de eventos tromboembólicos (Horbach, 1996). Por el contrario, el análisis de anticuerpos anticardiolipina es una determinación más sensible pero no es específica, y también se podrían hallar resultados positivos en otros contextos, incluso en pacientes sanos, pacientes que toman determinadas medicaciones y otros con enfermedades malignas o infecciosas (Campbell, 1995). Con menor frecuencia, se han estudiado nuevos anticuerpos antifosfolípidicos, tales como la antifosfatidilserina, la fosfatidiletanolamina, la fosfatidilcolina y el ácido fosfatídico, y recién está empezando a surgir su significación (Rote, 1990; Rauch, 1996; Lopez-Soto, 1997; Tuhim, 1998). De modo similar, se pueden adquirir comercialmente análisis para detectar la

presencia de anticuerpos al "cofactor" de los anticuerpos antifosfolípidicos, beta-2- glucoproteína 1. En algunos estudios, la presencia de estos anticuerpos compite con la presencia de LA en la identificación de los pacientes con mayor riesgo de trombosis, por lo cual esta cuestión aún se está tratando en varios estudios en curso (Viard, 1992; Cabrides, 1995).

Como puede deducirse del debate planteado en el párrafo anterior, los anticuerpos antifosfolípidicos forman una familia heterogénea de autoanticuerpos que son detectados como inmunorreacción a fosfolípidos cargados negativamente (por lo general, cardiolipina [anticuerpos anticardiolipina] o fosfatidilserina [síndrome antifosfolípido]) o beta-2glucoproteína 1 (B2GP1), o bien, por su capacidad de prolongar los análisis de la coagulación dependiente de fosfolípidos (lupus anticoagulante [LA]) (examinado en McNeil, 1991). El término "anticuerpos antifosfolípido" se utiliza, por lo general, para referirse genéricamente a toda la familia de autoanticuerpos. De este modo, lo que denominamos "anticuerpos antifosfolípidicos" probablemente constituya un grupo de anticuerpos, cuya única característica común sea la reacción a los complejos de fosfolípidos/proteínas, pero con diferentes especificidades, diferentes asociaciones genéticas y, por lo tanto, probablemente diferentes fenotipos inmunomediados y clases de riesgo, aunque sin demostrar.

En 1990 se produjo un descubrimiento importante cuando tres grupos identificaron la necesidad de una proteína colaboradora que se uniera a los fosfolípidos con el fin de detectar la mayoría, aun-

que no todos los anticuerpos antifosfolípidicos (Galli, 1990; Matsuura, 1990, McNeil, 1990). Poco tiempo después, la coprecipitación y el subsiguiente secuenciado proteínico permitieron identificar un cofactor serológico, a saber, β_2 GPI. β La 2GPI, o apolipoproteína H, es una glucoproteína plasmática catiónica con una masa molecular de 50kD y una concentración plasmática de aproximadamente 200 μ g/ml. Datos recientes sugieren fuertemente que las membranas fosfolípidicas sirven como superficie de unión para el secuestro del antígeno primario, β_2 GPI, *in vivo* (Meroni, 1998). Uno de los aspectos más promisorios del descubrimiento de la β_2 GPI como antígeno blanco de los anticuerpos antifosfolípidicos es que la β_2 GPI, un anticoagulante natural menor, compite *in vitro* por la superficie fosfolípidica disponible necesaria para el montaje del complejo protrombinasa, inhibiendo así la actividad de la protrombinasa. Los anticuerpos antifosfolípidicos pueden entrecruzar la β_2 GPI ligada a la membrana y aumentar la capacidad inhibidora de la β_2 GPI (Roubey, 1995).

Base subyacente de la enfermedad

Se cree que muchas de las complicaciones neurológicas del síndrome antifosfolípidico se deben a una causa vascular o trombótica. Las complicaciones neurológicas más comunes son el accidente cerebrovascular isquémico y los accidentes isquémicos transitorios, y estas complicaciones probablemente reflejan el estado hipercoa-

gurable sistémico, asociado con la presencia de anticuerpos antifósfolípidicos. En pacientes que presentan lupus eritematoso sistémico con anticuerpos anticardiolipina aparece un estado protrombótico en curso, tal como lo demuestra el aumento de los niveles de los fragmentos de protrombina F1+2 (Ginsberg, 1993). La patología subyacente de la mayoría de las complicaciones neurológicas es una oclusión trombótica de los vasos cerebrales sin signos de vasculitis (Briley, 1989; Levine, 1990, Perez 1992; Greisman, 1991; Ford, 1994).

Una variedad de lesiones cardíacas valvulares también estuvo asociada con anticuerpos antifósfolípidicos que causaron émbolos cardíacos, un posible mecanismo del accidente cerebrovascular en algunos pacientes. La ecocardiografía anormal muestra, por lo general, lesiones valvulares (predominantemente mitrales) no específicas del lado izquierdo, caracterizadas por el engrosamiento de la válvula, un potencial origen cardíaco del accidente cerebrovascular. En una serie grande de necropsias consecutivas, se halló una mayor incidencia de anomalías cardíacas valvulares y lesiones tromboembólicas (no vasculíticas) "blandas" en pacientes con anticuerpos antifósfolípidicos que en pacientes sin anticuerpos antifósfolípidicos (Ford, 1994).

Demostración de que los anticuerpos antifosfolípidicos desempeñan una función decisiva en el accidente cerebrovascular isquémico

Epidemiología

Los estudios de casos y controles de accidente cerebrovascular prematuro han sido uniformemente positivos (Brey 1990, Nencini 1992, Angelini 1994, Nagarja 1997). En algunos estudios de casos y controles (Kushner 1990, Chakravarty 1991, Hess 1991, APASS 1993), pero no en todos (Muir 1994, Metz 1998) los realizados en adultos de edad avanzada se descubrió que los anticuerpos antifosfolípidicos estuvieron asociados con el accidente cerebrovascular isquémico. Los cocientes de posibilidades hallados en estudios positivos de pacientes con accidente cerebrovascular no seleccionados oscilaron de 2,3 (APASS 1993) a 6,7 (Camerlingo 1995) o superior (Chakravarty 1990). Los estudios de casos y controles fueron criticados por la dificultad de establecer la relación temporal. No obstante, los estudios, en los cuales la sangre se extrajo dentro de los 7 días del evento (APASS 1993), o incluso dentro de las 6 horas del inicio (Camerlingo 1995) presentaron resultados positivos. Si bien estos períodos pueden ser demasiado breves para permitir el desarrollo de niveles mensurables de IgG causados por una respuesta inmunitaria primaria o anamnésica (Barrett 1983), no excluyen la posibilidad de que los anticuerpos hayan sido inducidos por una enfermedad febril anterior reciente. En efecto, el infarto cerebral

asociado a una infección no sólo es muy común, sino también está asociado a niveles mayores de anticuerpos anticardiolipina del isotipo IgG (Ameriso 1991).

Hasta hace poco tiempo, todos los estudios prospectivos publicados sobre anticuerpos antifósfolipídicos y accidente cerebrovascular fueron negativos (Ginsburg 1992, Sletnes 1992). Sin embargo, estos estudios fueron limitados en su poder estadístico y sufrieron de limitaciones técnicas. En el estudio más reciente, un estudio prospectivo de casos y controles realizado en hombres que participaron en el Programa Cardiológico de Honolulu (Brey 1999), se halló una asociación independiente entre los anticuerpos antifósfolipídicos y el accidente cerebrovascular y el infarto de miocardio. La razón de posibilidades global, ajustada por factor de riesgo, de los anticuerpos anticardiolipina del isotipo IgG para accidente cerebrovascular fue de 2,2 ($p < 0,001$).

El accidente cerebrovascular y los eventos tromboembólicos recurrentes en pacientes con trombosis y anticuerpos antifósfolipídicos se presentan tanto en forma temprana (dentro del primer año de un episodio índice de isquemia cerebral) como en forma tardía (5 a 10 años) (Levine 1997). Los títulos altos de anticuerpos anticardiolipina estuvieron asociados con eventos recurrentes en pacientes con síndrome antifósfolipídico primario y secundario (Levine, 1995). En los pacientes con trombosis venosa profunda, los anticuerpos anticardiolipina predicen la posterior duplicación del riesgo de tromboembolismo venoso y muerte después de interrumpir el tratamiento anticoagulante (Rosove, 1992).

Tabla. Criterios propuestos para el diagnóstico del síndrome antifosfolípido (adaptado de Wilson, WA y colaboradores, 1999 [17]). Los pacientes deben cumplir al menos con 1 de los criterios clínicos y 1 de los criterios de laboratorio.

Criterios clínicos

1. Trombosis vascular: uno o más episodios de trombosis arterial o venosa
y/o
2. morbilidad del embarazo (uno de los 3 tipos siguientes)
 - a. una o más muertes fetales, sin explicación, en embarazos morfológicamente normales, en la 10ma semana de gestación o después de ésta
 - b. uno o más nacimientos prematuros de un neonato morfológicamente normal en la 34ta semana de gestación o antes de ésta, causados por preeclampsia o eclampsia severas o por insuficiencia placentaria severa
 - c. tres o más abortos espontáneos consecutivos sin explicación antes de la 10ma semana de gestación, sin anomalías maternas anatómicas u hormonales ni anomalías cromosómicas genéticas

Criterios de laboratorio (deben haberse presentado anomalías en 2 ocasiones, por lo menos con un intervalo de 6 semanas)

1. anticuerpos anticardiolipina, isotipos IgG o IgM, presentes en sangre con títulos moderados o altos

y/o

2. El lupus anticoagulante se define de la siguiente manera:
 - a. Prolongación de la coagulación, dependiente de los fosfolípidos, demostrada con una prueba de detección, por ejemplo, prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada, del tiempo de coagulación de caolín, tiempo de Russell del veneno de víbora diluido, tiempo de protrombina diluida o tiempo de Textarin
 - b. imposibilidad de corregir este tiempo mezclando con plasma pobre de plaquetas normales
 - c. reducción o corrección del tiempo por medio de la adición de fosfolípidos en exceso
 - d. exclusión de otras coagulopatías, según sea adecuado

Tratamiento

Dieta y estilo de vida

- Estudios recientes han demostrado una relación entre los factores de riesgo de la enfermedad cerebrovascular y el nivel de anticuerpos anticardiolipina [18]. Se ha demostrado que la recurrencia de infartos cerebrales y oculares en pacientes con anticuerpos antifosfolípidicos estuvo asociada con el hábito de fumar cigarrillos y la hiperlipidemia [19]. Sería prudente controlar otros factores de riesgo de enfermedad cerebrovascular concomitantes con cualquier tratamiento específico de los anti-

cuerpos antifosfolípidicos. Se deberá controlar estrictamente la hipertensión y la diabetes, dejar de fumar, tratar la cardiopatía de manera adecuada, abandonar el consumo excesivo de alcohol, tratar la hiperlipidemia y estimular la actividad física [20].

Tratamiento traumatológico

- Hasta el momento no se han completado ensayos clínicos terapéuticos, aleatorizados, no prospectivos. El subgrupo del APASS dentro del WARSS [16], un ensayo aleatorizado, en el cual se compara la eficacia de la warfarina frente a la aspirina en la prevención de accidente cerebrovascular secundario, puede ayudar a sugerir si uno de estos regímenes es mejor para prevenir el accidente cerebrovascular. Los resultados iniciales no sugieren diferencias en el riesgo de recurrencia de eventos tromboclúsivos durante los dos primeros años después de un accidente cerebrovascular isquémico al tratarse con warfarina (rango de INR: 1, 4-2, 8) o aspirina (325 mg/día) (Resumen en prensa).
- No resulta claro si, una vez ocurrido un infarto cerebral o un accidente isquémico transitorio, la presencia de anticuerpos antifosfolípidicos aumenta el riesgo de recurrencia – no lo hizo en el estudio más grande hasta la fecha (el Estudio en Colaboración WARSS-APASS), al definir los anticuerpos antifosfolípidicos+ como cualquiera de los isotipos de los anticuerpos anticardiolipina o un LA. Como ocurre con cualquier paciente que presenta un accidente cerebrovascular y no existen causas tratables quirúrgicamente (por ejemplo, estenosis de la caróti-

da) o razones bien demostradas para anticoagular con warfarina (por ejemplo, fibrilación auricular u otros orígenes cardíacos claros), puede justificarse el tratamiento con un antiagregante plaquetario o warfarina para prevenir un accidente cerebrovascular secundario. Se ha demostrado en varios estudios que el ácido acetilsalicílico reduce el riesgo de infarto cerebral [21] [Clase 1]. Los resultados de la warfarina no fueron mejores que los del ácido acetilsalicílico en el Estudio WARSS-APASS [16]. Tampoco hubo un incremento significativo del riesgo de hemorragia intracerebral asociado con la warfarina en comparación con el ácido acetilsalicílico.

WARFARINA

La warfarina inhibe el último paso de la síntesis de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K, incluidos los Factores II, VII, IX y X, así como las proteínas anticoagulantes C y S. El efecto in vivo a largo plazo se da a través de la disminución de los 4 factores precedentes. Si bien aparentemente el uso de la warfarina es de utilidad para prevenir el accidente cerebrovascular en la mayoría de las personas con fibrilación auricular, cardiopatía valvular, válvula cardíaca mecánica y trombos intracardíacos (por ejemplo, después de infarto de miocardio), su valor en pacientes con anticuerpos antifosfolípidicos no resulta tan evidente.

Existen hasta la fecha dos estudios retrospectivos (clase II), en los cuales se ha evaluado el uso de la anticoagulación para prevenir la trombosis en pacientes con anticuerpos antifosfolípidicos. En el pri-

mero se examinaron 70 pacientes, el 73% con síndrome antifosfolipidico primario, el 20% con lupus eritematoso sistémico y el 7% con púrpura trombocitopénica idiopática. Los eventos comprendieron tanto trombosis venosa como arterial, y el 91% de los eventos recurrentes fue del mismo tipo que el evento inicial. En suma, el 53% de los pacientes tuvo eventos recurrentes. A continuación se indica la cantidad de eventos trombóticos recurrentes por año de seguimiento para cada uno de los siguientes subgrupos de tratamiento: alta intensidad de warfarina ($\text{INR} > 3,0$) 0,00, intensidad intermedia de warfarina ($\text{INR } 2,0\text{--}2,9$) 0,07, baja intensidad de warfarina ($\text{INR} < 2$) 0,57, ácido acetilsalicílico (80 a 325 mg por día) 0,32, y sin tratamiento 0,19 [15]. El grupo tratado con warfarina tuvo 0,031 complicaciones de hemorragia no fatal significativa por año, en tanto el grupo tratado con ácido acetilsalicílico no tuvo ninguna. Además de ser un estudio retrospectivo que puede representar un sesgo en cuanto a qué tipo de pacientes fueron tratados con los diferentes tratamientos, otro problema del estudio fue la poca cantidad de años de seguimiento en todos los pacientes excepto en aquéllos que no recibieron tratamiento o que recibieron el tratamiento con alta intensidad de warfarina.

En el otro estudio retrospectivo [14] se examinaron 147 pacientes con síndrome antifosfolipidico (el 42% con síndrome antifosfolipidico primario, el 45% con lupus eritematoso sistémico, el 13% con enfermedad similar a lupus). Se presentaron trombosis recurrentes en el 69% de las personas. Una vez más, estos pacientes tuvieron eventos recurrentes similares al evento inicial. A continuación se indica la cantidad de eventos recurrentes por año de

seguimiento para cada uno de los siguientes grupos de tratamiento: alta intensidad de warfarina ($\text{INR} \geq 3$) con o sin ácido acetilsalicílico (75 mg por día) 0,013, baja intensidad de warfarina ($\text{INR} < 3$) con o sin ácido acetilsalicílico 0,23, ácido acetilsalicílico solo 0,18 y sin tratamiento 0,29. El grupo tratado con warfarina tuvo 0,071 complicaciones de hemorragia no fatal por paciente año, en tanto no se citaron complicaciones de hemorragia relacionadas con el ácido acetilsalicílico o con la ausencia de tratamiento.

Dosis estándar: La dosis inicial habitual es de 5 mg / día y se titula con un estricto seguimiento del INR. El rango de INR óptimo no es claro. Si bien los estudios mencionados con anterioridad sugieren que con un $\text{INR} > 3$ se puede lograr la cantidad mínima de eventos trombóticos recurrentes, el riesgo de hemorragia asociada con este INR puede no ser aceptable si se aplica a una población sin seleccionar de pacientes con síndrome antifosfolipídico. De hecho, el reciente ensayo SPIRIT (*"Stroke Prevention In Reversible Ischemia Trial"*) se interrumpió debido a las excesivas hemorragias ocurridas en el grupo anticoagulado con un INR de 3,0 a 4,5 en comparación con el grupo tratado con una dosis baja de ácido acetilsalicílico (30 mg por día) [22]. Hasta que se completen otros ensayos controlados, aleatorizados, prospectivos, como el APASS-WARSS, si se utiliza warfarina, un INR de 2-3 puede ser un objetivo razonable.

Contraindicaciones: Toda circunstancia clínica, en la cual el riesgo de sufrir una hemorragia excede el beneficio de prevenir un acci-

dente cerebrovascular. Personas con diátesis hemorrágica, hemorragia patológica activa, disfunción hepática severa, embarazo, cirugía reciente o programada. Las contraindicaciones relativas incluyen alcoholismo, demencia o trastornos psiquiátricos que pueden llevar a poca cooperación con el cumplimiento de la medicación y/o a pruebas periódicas del INR.

Principales interacciones entre fármacos: Los antiagregantes plaquetarios o los antiinflamatorios no esteroides pueden estar relacionados con un aumento del riesgo de hemorragia. El uso trombolítico está contraindicado si el paciente posee un INR elevado. Los esteroides (incluida la prednisona) pueden aumentar o disminuir el INR. La warfarina también puede afectar la acción de los hipoglucemiantes (antidiabéticos) o de los antiepilépticos. Muchos otros medicamentos pueden interactuar con la warfarina, principalmente a través de inducción enzimática, inhibición enzimática o reducción de la unión a proteínas plasmáticas. Por lo tanto, es prudente verificar las referencias de las interacciones medicamentosas y monitorear estrictamente el INR después de cualquier cambio en el régimen terapéutico. Varias comidas, en particular las que contienen vitamina K, pueden causar un efecto sobre el INR. Se deberá informar a los pacientes sobre los posibles efectos de la dieta y, lo que es más importante, mantener una dieta equilibrada, relativamente constante.

Principales efectos secundarios: Hemorragia de cualquier tejido u órgano. Necrosis cutánea o necrosis de otros tejidos.

Puntos especiales: Puede presentarse un estado hipercoagulable durante los primeros días del tratamiento con warfarina debido a una disminución de la proteína C y de la proteína S previa a la disminución de los otros factores de coagulación. Por esta razón, con frecuencia se utiliza heparina para lograr una anticoagulación inmediata durante los primeros 2-4 días de tratamiento con warfarina.

Se descubrió que aparece trombosis recurrente después de discontinuar la administración de warfarina, posiblemente relacionada con un estado hipercoagulable de rebote [7]. Al interrumpir el tratamiento con warfarina, se deberá realizar un estricto seguimiento del paciente.

Se analizarán con el paciente los riesgos y los beneficios de interrumpir el tratamiento con warfarina para efectuar un procedimiento quirúrgico electivo. Si se considera que el paciente tiene un riesgo grande de presentar una trombosis sin warfarina, puede realizarse la cirugía (si es menor y puede efectuarse con medios locales de hemóstasis, por ejemplo algunas cirugías dentales) con un INR bajo, o bien, se deberá considerar la posibilidad de anticoagulación periquirúrgica con heparina (la cual se podrá interrumpir inmediatamente antes de la cirugía y reiniciarse inmediatamente después de ésta).

Supuestamente, los datos mencionados con anterioridad respecto de la warfarina se traducirían en anticoagulación con heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular. En la mayoría de los casos se preferirá el uso de anticoagulación oral con warfarina en lugar de inyecciones crónicas de heparina. La instan-

cia más común, en la cual sería necesario usar heparina, es en la paciente embarazada. El uso de heparina no fraccionada puede verse complicado por el difícil monitoreo de PTT en pacientes con lupus anticoagulante que ya tienen un PTT prolongado.

Costo / costo eficacia: El costo mensual aproximado es de \$20,38. No se ha evaluado claramente la relación costo eficacia en esta enfermedad. Resulta de particular interés que está a la venta en la actualidad una formulación genérica de warfarina. Se deberá tener cuidado en utilizar el medicamento de marca (Cournadin, Dupont, Wilmington, DE), o bien, de ser posible, un genérico constante. Cuando no se utiliza la misma formulación en forma constante, pueden aparecer variaciones del INR que podrían causar una anticoagulación excesiva o insuficiente.

ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

El ácido acetilsalicílico inhibe la cicloxigenasa de las prostaglandinas y evita la formación de tromboxano A₂ que reduce la agregación plaquetaria y la vasoconstricción. En un metanálisis de 18 ensayos controlados con placebo en pacientes con accidente isquémico transitorio o accidente cerebrovascular se demostró que el uso de ácido acetilsalicílico estuvo asociado con una reducción del 22% de los eventos vasculares [21] (clase I).

Se ha demostrado que los pacientes con anticuerpos antifosfolípidicos tienen alteradas la función plaquetaria y la función celular endotelial [23]. Debido al menor riesgo de hemorragia asociada

con el ácido acetilsalicílico en comparación con la warfarina y al hecho de que se ha demostrado en múltiples estudios que ayuda a prevenir la recurrencia de accidente cerebrovascular isquémico, resulta ser un tratamiento razonable para prevenir el accidente cerebrovascular en pacientes con síndrome antifosfolipídico. En los dos estudios retrospectivos presentados con anterioridad, no se probó suficientemente el uso del ácido acetilsalicílico para prevenir el accidente cerebrovascular en el síndrome antifosfolipídico. En el primer estudio, el grupo tratado con 80 a 325 mg de ácido acetilsalicílico por día tuvo más eventos que el grupo que no recibió ningún tratamiento, pero menos eventos que el grupo tratado con baja intensidad ($\text{INR} < 2$) de warfarina [15]. En el segundo estudio, el grupo tratado con ácido acetilsalicílico (75 mg por día) presentó una menor cantidad de recurrencias que el grupo tratado con baja intensidad de warfarina ($\text{INR} < 3$) y menor número de recurrencias que el grupo sin tratamiento, pero mayor cantidad de recurrencias que el grupo tratado con alta intensidad de warfarina [14].

Dosis estándar: La dosis utilizada en los ensayos varió de 30 mg a 1300 mg por día. El rango aprobado por la FDA es en la actualidad de 50 mg a 325 mg por día. No hay datos claros de que una dosis específica de ácido acetilsalicílico sea mejor para prevenir el accidente cerebrovascular, aunque la incidencia de eventos adversos gastrointestinales aumenta con dosis mayores. Una dosis común utilizada para prevenir el accidente cerebrovascular es de 325 mg por día. Se recomienda el uso de ácido acetilsalicílico recubierto de

liberación en el intestino para disminuir los efectos adversos gastrointestinales.

Contraindicaciones: Personas con alergia al ácido acetilsalicílico, diátesis hemorrágica, hemorragia patológica activa, antecedentes de úlcera péptica severa.

Principales interacciones medicamentosas: Warfarina, heparina, otros antiagregantes plaquetarios, antiinflamatorios no esteroides.

Principales efectos secundarios: Hemorragia gastrointestinal, dispepsia, tinnitus.

Puntos especiales: Al existir preocupación por un aumento del riesgo de hemorragia cuando se administra warfarina, las personas con eventos tromboembólicos recurrentes refractarias tanto a la warfarina como al ácido acetilsalicílico pueden beneficiarse con la administración de warfarina combinada con una dosis baja de ácido acetilsalicílico. En el segundo estudio retrospectivo, analizado anteriormente, se mostró una tasa de recurrencia menor en los pacientes del grupo tratado con alta intensidad de warfarina que recibieron ácido acetilsalicílico en comparación con aquéllos que no recibieron ácido acetilsalicílico [14].

Costo: Aproximadamente \$3,47 por mes para el ácido acetilsalicílico recubierto de liberación en el intestino.

TICLOPIDINA

La ticlopidina inhibe la agregación plaquetaria inducida por adenosina difosfato. Se ha demostrado que reduce el riesgo de accidente cerebrovascular en un 21% durante 3 años en comparación con 1300 mg de ácido acetilsalicílico por día [24] y reduce el riesgo de cualquier evento vascular en un 23% en comparación con placebo [25] (Clase I). Su pobre perfil en cuanto a los efectos secundarios ha limitado la utilidad de este medicamento. Según nuestro leal saber y entender, no hay estudios, en los cuales se haya investigado específicamente su eficacia en relación con el síndrome antifosfolípido.

Dosis estándar: 250 mg dos veces por día.

Contraindicaciones: Diátesis hemorrágica, hemorragia patológica activa, neutropenia o trombocitopenia, antecedentes de púrpura trombocitopénica trombótica, disfunción hepática severa.

Principales interacciones medicamentosas: Otros antiagregantes plaquetarios, warfarina, heparina, antiinflamatorios no esteroides, cimetidina, antiácidos, teofilina.

Principales efectos secundarios: Diarrea (12,5%), náuseas, neutropenia (2,4%), trombocitopenia, púrpura trombocitopénica trombótica, anemia aplásica, aumento del 8-10% en los niveles de colesterol total (sin variación en las subfracciones de las lipoproteínas).

Puntos especiales: Es necesario monitorear los recuentos sanguíneos completos de los pacientes (incluso los recuentos plaquetarios) cada 2 semanas durante los primeros 3 meses de tratamiento debido al riesgo de neutropenia y púrpura trombocitopénica trombótica (aproximadamente 1 caso por cada 2000 a 4000 pacientes tratados).

Costo: Aproximadamente \$107,67 / mes.

CLOPIDOGREL

El clopidogrel posee un mecanismo de acción similar al de la ticlopidina. En pacientes con accidente cerebrovascular isquémico reciente, infarto de miocardio reciente o enfermedad arterial periférica sintomática, el clopidogrel redujo el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico, infarto de miocardio o muerte vascular de aproximadamente el 9% en comparación con la administración de 325 mg de ácido acetilsalicílico por día [26] (clase I). No causó efectos adversos con la misma frecuencia que la ticlopidina. En ningún estudio se investigó específicamente la eficacia en relación con los anticuerpos antifosfolípidicos.

Dosis estándar: 75 mg por día

Contraindicaciones: Diátesis hemorrágica, hemorragia patológica activa, enfermedad hepática severa.

Principales interacciones medicamentosas: Otros antiagregantes plaquetarios, warfarina, heparina, antiinflamatorios no esteroides, fenitoína, tamoxifeno, tolbutamida, warfarina, torsemida, fluvastatina.

Principales efectos secundarios: Diarrea (4,5%), raras veces neutropenia, púrpura trombocitopénica trombótica (se informaron 11 casos durante el tratamiento de más de 3.000.000 de personas con clopidogrel).

Costo: Aproximadamente \$96,46 por mes.

DIPIRIDAMOL/ DOSIS BAJA DE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

La administración combinada de 200 mg de dipiridamol acción prolongada y 25 mg de ácido acetilsalicílico puede causar efectos aditivos de la antiagregación plaquetaria. El dipiridamol inhibe la captación de adenosina en las plaquetas, los eritrocitos y las células endoteliales. En el Estudio Europeo para la Prevención del Accidente Cerebrovascular (European Stroke Prevention Study - 2 [ESPS-2]) se demostró una reducción del 22% del riesgo de accidente cerebrovascular en comparación con la administración de 50 mg de ácido acetilsalicílico por día y una reducción del 24% de este riesgo en comparación con la administración de dipiridamol solo [27] (clase I). En un estudio de pacientes con anticuerpos antifosfolípidicos, se

observó una tasa de recurrencia menor de isquemia cerebral asociada con el uso de ácido acetilsalicílico y dipiridamol juntos, pero no se presentaron las dosis utilizadas [28] (clase III).

Dosis estándar: 200 mg de dipiridamol / 25 mg de ácido acetilsalicílico dos veces por día.

Contraindicaciones: Personas con alergia al ácido acetilsalicílico, diátesis hemorrágica, hemorragia patológica activa, antecedentes de úlcera péptica severa. Se deberá actuar con precaución en pacientes con enfermedad de la arteria coronaria severa o hipotensión causada por el efecto vasodilatador del dipiridamol.

Principales interacciones medicamentosas: Warfarina, heparina, otros antiagregantes plaquetarios, antiinflamatorios no esteroides.

Principales efectos secundarios: Cefalea, hemorragia gastrointestinal, dispepsia, tinnitus.

Puntos especiales: Esta combinación no es intercambiable con los componentes individuales, ácido acetilsalicílico y dipiridamol, principalmente debido a la formulación de liberación prolongada del dipiridamol usado.

Costo: Aproximadamente \$88,50 por mes.

CORTICOESTEROIDES

Los corticoesteroides son inmunosupresores que afectan tanto la inmunidad celular como la humoral. Se ha demostrado que administrados, por lo general, como prednisona, disminuyen los niveles de anticuerpos anticardiolipina (aunque no en forma constante) y normalizan la actividad del lupus anticoagulante determinada por APTT. En varios informes se han presentado resultados bastante buenos en mujeres con pérdida fetal recurrente, pero debido a los efectos secundarios y a la eficacia similar de la aspirina y la heparina, ésta última se convirtió en el tratamiento de elección [23]. Los informes de los pacientes con trombosis y síndrome antifosfolipídico tratados con corticoesteroides no han demostrado claramente una prevención de eventos recurrentes [23]. Los pacientes tratados con corticoesteroides en el estudio retrospectivo conducido por Khamashta no presentaron mejores resultados que los pacientes que no recibieron corticoesteroides [14]. A menos que el síndrome antifosfolipídico esté asociado con alguna otra enfermedad autoinmunitaria que pueda tener una indicación más fuerte de corticoesteroides, el uso de este medicamento se deberá reservar a casos de trombosis refractaria a otros tratamientos (clase III).

Dosis estándar: 60 a 100 mg de prednisona por día.

Contraindicaciones: Infecciones fúngicas sistémicas.

Principales interacciones medicamentosas: No se debe administrar con vacunas en virus vivos. Pueden aparecer múltiples interacciones medicamentosas. Las más importantes en esta población de pacientes son las siguientes: warfarina, anticonceptivos orales, diuréticos y salicilatos.

Principales efectos secundarios: Hipertensión, pre-eclampsia, hiperglucemia, desequilibrio electrolítico, efectos psiquiátricos, osteoporosis, catarata, estado cushingoide, úlcera péptica con hemorragia, miopatía por esteroides, osteoporosis, necrosis aséptica de fémur o húmero, infección enmascarada.

Puntos especiales: Se han informado otros inmunosupresores, tales como la ciclofosfamida, azatioprina y el metotrexato en pocos casos con anticuerpos antifosfolípidicos. No hay un efecto claramente significativo sobre la disminución de eventos recurrentes y efectos secundarios después de su uso de rutina [23]. Pueden utilizarse como tratamientos en casos refractarios (clase III).

Costo: Aproximadamente \$9,00 por mes.

INMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA (IVIG)

La IVIG está indicada en varios trastornos inmunitarios, incluidas inmunodeficiencia, púrpura trombocitopénica idiopática y polineuropatía desmielinizante aguda. Si bien se desconoce el mecanismo

exacto, es posible que actúe uniendo los receptores de los anticuerpos o bloqueando la interacción de los anticuerpos antifósfolípidicos con estos receptores. Su uso en pacientes con síndrome antifósfolípidico ha sido anecdótico [23], con buenos resultados en una serie de casos de mujeres embarazadas [29] y sólo mejoró levemente los resultados en un ensayo piloto controlado con placebo durante el embarazo (habiendo recibido ambos grupos heparina y aspirina además de la medicación de estudio) [30]. Solamente uno de los informes de su uso en personas con anticuerpos antifósfolípidicos y accidente cerebrovascular presentó un buen resultado, pero con sólo 6 meses de seguimiento [31]. Es necesario realizar más estudios de esta opción de tratamiento y, hasta entonces, la IVIG probablemente sólo se utilizará en casos refractarios a otros tratamientos (clase III).

Dosis estándar: 0,4 g/kg de peso corporal por día durante 2 a 5 días.

Contraindicaciones: Deficiencia selectiva IgA.

Principales interacciones medicamentosa: ninguna.

Principales efectos secundarios: Disfunción renal (entre los pacientes predispuestos se encuentran aquéllos con insuficiencia renal preexistente, diabetes, edad > 65, pérdida de volumen, sepsis, paraproteinemia, o uso de medicaciones nefrotóxicas), cefalea, náuseas, escalofríos, fiebre, sobrecarga de líquidos, insuficiencia cardíaca congestiva, meningitis aséptica, anafilaxia.

Puntos especiales: La IVIG ha estado asociada con eventos trombóticos posiblemente relacionados con un incremento de la viscosidad sérica [32]. Esta asociación puede entorpecer su utilidad en la prevención del accidente cerebrovascular. Se deberá monitorear la viscosidad sérica si se debe utilizar IVIG en esta situación [7].

Costo: Aproximadamente \$1500-\$2600 por cada tratamiento.

PLASMAFÉRESIS

La plasmaféresis puede disminuir los niveles circulantes de anticuerpos, citocinas y otros mediadores inflamatorios. En varios casos se ha demostrado que disminuye los anticuerpos anticardiolipina y/o reduce la actividad del lupus anticoagulante. Los informes de los casos son contradictorios en cuanto a la eficacia en prevenir eventos trombóticos [23]. Si bien los eventos adversos no son frecuentes, la eficacia es poco evidente y este tratamiento se usa en casos de anticuerpos antifosfolípidicos refractarios a otros tratamientos (clase III).

Procedimiento estándar: Por lo general, se eliminan de 2 a 3 litros de plasma aproximadamente 3 veces por semana.

Complicaciones: Arritmias cardíacas transitorias, náuseas, mareos, escalofríos, oscurecimientos visuales, edema de los pies, complicaciones asociadas con el acceso venoso central.

Costo: Aproximadamente \$3500 por extracción y reinfusión.

Bibliografía y lecturas recomendadas

1. Bowie W, Thompson J, Pasacuzzi C et al.: Thrombosis in systemic lupus erythematosus despite circulating anticoagulants. *Journal of Clinical Investigation* 1963, 62:416-430.

SLE patients with lupus anticoagulant were found to have higher rates of thrombosis and miscarriage than SLE patients without lupus anticoagulant.

2. Sammaritano LR, Ng S, Sobel R et al.: Anticardiolipin IgG subclasses: association of IgG2 with arterial and/or venous thrombosis. *Arthritis and Rheumatism* 1997, 40:1998-2006.
3. Finazzi G, Brancaccio V, Moia M et al.: Natural history and risk factors for thrombosis in 360 patients with antiphospholipid antibodies: a four-year prospective study from the Italian Registry. *American Journal of Medicine* 1996, 100:530-536.
4. Levine SR, Brey RL, Sawaya KI, et al.: Recurrent stroke and thrombo-occlusive events in the antiphospholipid syndrome. *Ann Neurol* 1995, 38:119-124.

Describes dose dependence of IgG aCL titer on recurrent thrombotic events.

5. Levine SR, Salowich-Palm L, Sawaya KI, et al.: IgG anticardiolipin antibody titer > 40 GPL and the risk of subsequent thrombo-occlusive events and death. A prospective cohort study. *Stroke* 1997, 28:1660-1665.
6. Horbach DA, van Oort E, Donders RC et al.: Lupus anticoagulant is the strongest risk factor for both venous and arterial thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus. Comparison between different assays for the detection of antiphospholipid antibodies. *Thrombosis and Haemostasis* 1996, 76:916-924.

Describes different specificities and sensitivities of aPL assays for prediction of thrombosis.

7. Feldmarin E, Levine SR: Cerebrovascular disease with antiphospholipid antibodies: immune mechanisms, significance, and therapeutic options. *Annals of Neurology* 1995, 37: S 114-S 130.
8. Tanne, D, Levine, SR, and Kittner, SJ: Epidemiology of antiphospholipid antibodies and vascular disease. In *Clinical approach to antiphospholipid antibodies*. Edited by Levine, SR and Brey, RL. Woborn, MA: Butterworth Heinemann; 2000: 1-18.

Excellent overview of the epidemiology of aPL in different populations.

9. Hess, DC and Brey, RL Mechanisms of thrombosis and experimental models. In *Clinical approach to antiphospholipid antibodies*. Edited by Levine, SR and Brey, RL. Woborn, MA: Butterworth Heinneinan; 2000:43-67.
10. George J, Afek A, Gilburd B et al.: Atherosclerosis in LDL-receptor knockout mice is accelerated by immunization with anti-cardiolipin antibodies. *Lupus* 1997, 6:723- 729.
11. Amengual O, Atsumi T, Kharnashta MA et al.: Autoantibodies against oxidized low density lipoprotein in antiphospholipid syndrome. *British Journal of Rheumatology* 1997,36:964-968.
12. Ford SE, Lillicrap D, Brunet D et al.: Thrombotic endocarditis and lupus anticoagulant. A pathogenetic possibility for idiopathic 'rheumatic type' valvular heart disease. *Arch Pathol Lab Med* 1989, 113:350-353.
13. Kharnashta MA, Cervera R, Asherson RA et al.: Association of antibodies against phospholipids with heart valve disease in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1990, 335:1541-1544.
14. Kharnashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F et al.: The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *New England Journal of Medicine* 1995, 332:993-997.

15. Rosove MH, Brewer PM: Antiphospholipid thrombosis: clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. *Annals of Internal Medicine* 1992, 117:303-308.
16. The warfarin-aspirin recurrent stroke study (WARSS), the antiphospholipid antibodies and stroke study (APASS), the patent foramen ovale in cryptogenic stroke study (PICSS), the hemostatic system activation study (HAS), the genes in stroke study (GENESIS) study groups: The feasibility of a collaborative double-blind study using an anticoagulant. *Cerebrovasc Dis* 1997, 7:100-112.
17. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T et al.: International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis and Rheumatism* 1999, 42:1309-1311.

An important outline of current classification scheme for aPS.
18. Tanne D, D'Olhaberriague L, Schultz LR et al.: Anticardiolipin antibodies and their associations with cerebrovascular risk factors. *Neurology* 1999, 52:1368-1373.
19. Levine SR, Deegan MJ, Futrell N et al.: Cerebrovascular and neurologic disease associated with antiphospholipid antibodies: 48 cases. *Neurology* 1990, 40:1181-1189.

20. Albers GW, Hart RG, Lutsep HL *et al.*: AHA Scientific Statement. Supplement to the guidelines for the management of transient ischemic attacks: A statement from the Ad Hoc Committee on Guidelines for the Management of Transient Ischemic Attacks, Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1999, 30:2502- 2511.
21. Antiplatelet Trialists Collaboration: Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy 1: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994, 308:81-106.
22. The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group: A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. *Annals of Neurology* 1997, 42:857-865.
23. Schonewille, WJ, Babikian, VL, and Rosove, MH: Treatment of patients with antiphospholipid antibodies and arterial or venous thromboembolic events. In *Clinical approach to antiphospholipid antibodies*. Edited by Levine, SR and Brey, RL. Wobom, MA: Butterworth Heinemann; 2000:115-129.
24. Hass WK, Easton JD, Adams HPJ *et al.*: A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention

- of stroke in high-risk patients. Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group. *New England Journal of Medicine* 1989, 321:501-507.
25. Gent M, Blakely JA, Easton JD et al.: The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet* 1989, 1:1215-1220.
26. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996, 348:1329-1339.
27. Diener HC, Cunha L, Forbes C et al.: European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996, 143:1-13.
28. Levine SR, Brey RL, Joseph CL et al.: Risk of recurrent thromboembolic events in patients with focal cerebral ischemia and antiphospholipid antibodies. The Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study Group. *Stroke* 1992, 23:129-132.
29. Mueller-Eckhardt G, Heine O, Neppert J et al.: Prevention of recurrent spontaneous abortion by intravenous immunoglobulin. *Vox Sanguinis* 1989, 56:151-154.
30. Branch DW, Peaceman AM, Druzin M et al.: A multicenter, placebo-controlled pilot study of intravenous immune globulin

treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. The Pregnancy Loss Study Group. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2000, 182:122-127.

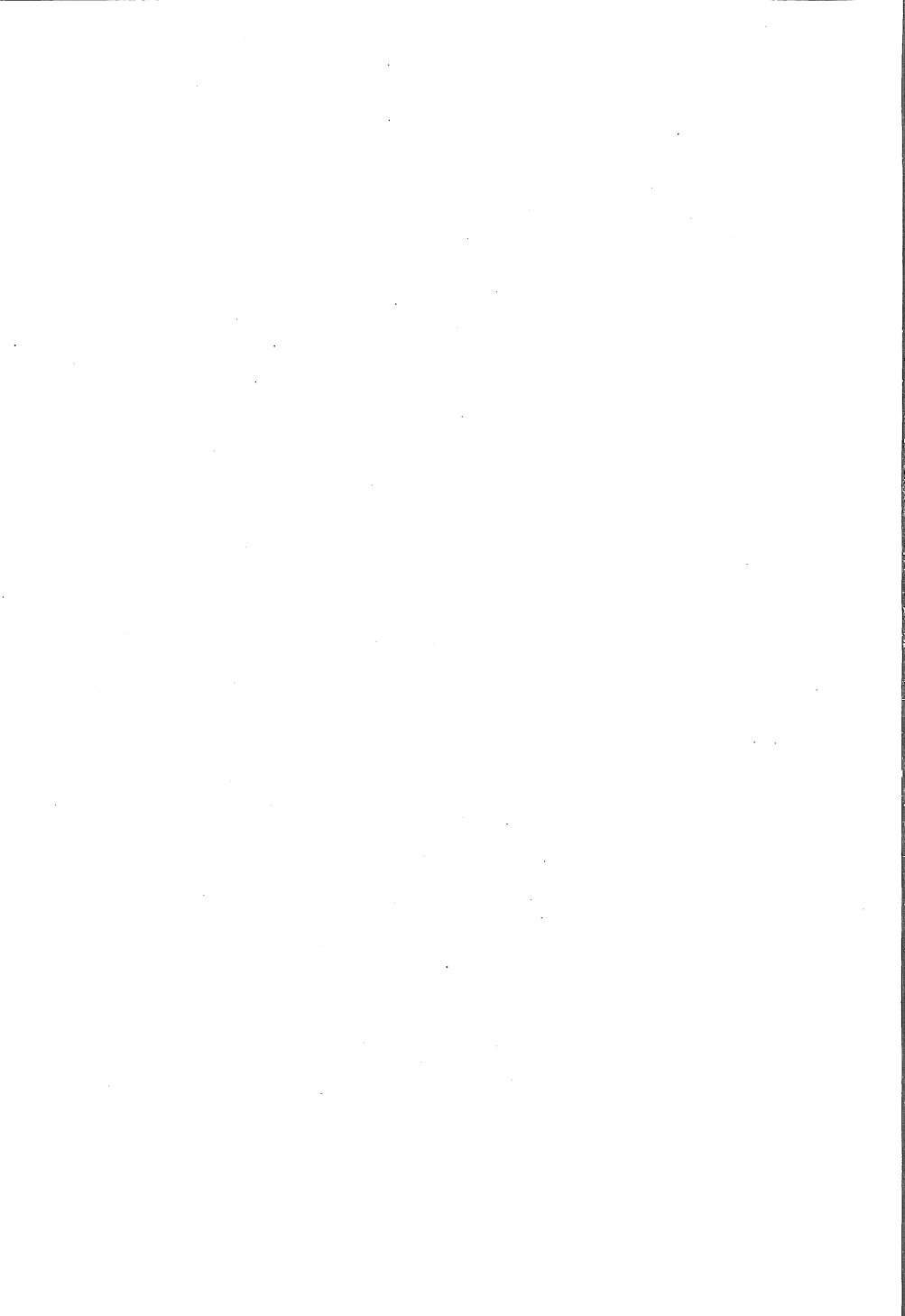
31. Nakamura K, Uchida Y, Murakami M: Intravenous gammaglobulin in a hypothyroid patient with the antiphospholipid antibody syndrome. *Annals of Internal Medicine* 1993, 118:827-828.
32. Dalakas MC: High dose intravenous immunoglobulin and serum viscosity: risk of precipitating thromboembolic events. *Neurology* 1994, 44:223-226.



Dr. Marc Cohen

**Tratamiento en síndromes coronarios
agudos. Estudios con heparinas de bajo
peso molecular**

Dr. Marc Cohen



El desarrollo de heparinas de bajo peso molecular ha sido motivado por la necesidad de mejorar los perfiles farmacológicos y farmacocinéticos de las heparinas no fraccionadas. Contrariamente a lo que sucede con la heparina no fraccionada, las heparinas de bajo peso molecular no se unen tan fuertemente al plasma y a las proteínas tisulares, tienen una biodisponibilidad potenciada y producen una respuesta terapéutica más predecible con un mayor cociente de actividad anti-Factor Xa:IIa. Además, las heparinas de bajo peso molecular pueden administrarse en dosis subcutáneas [SC] fijas sin la necesidad de monitorear continuamente la coagulación y también están asociadas con un riesgo menor de trombocitopenia y osteoporosis en comparación con la heparina no fraccionada. Como se mencionó previamente, el efecto antitrombótico de la heparina no fraccionada es de breve duración debido a la reactivación del proceso trombotico poco tiempo después de haber interrumpido la infusión. La fácil administración de las heparinas de bajo peso molecular unida a su efecto anticoagulante inestable hace fac-

tible la administración a largo plazo para evitar los rebotes trombóticos.

Sin embargo, es importante tener en cuenta que las heparinas de bajo peso molecular no deben verse como intercambiables, sino como principios activos distintos con perfiles estructurales y funcionales específicos que requieren de una investigación clínica particular. Difieren en su peso molecular, tasa de depuración plasmática y espectro de la relación antifactor Xa-actividad de la antitrombina.

La función de las heparinas de bajo peso molecular en el manejo de síndromes coronarios agudos

Durante los últimos cinco años, las heparinas de bajo peso molecular se introdujeron en la práctica clínica sobre la base de varios ensayos clínicos extensos realizados en pacientes con síndromes coronarios inestables. En estos estudios aleatorizados se investigaron las heparinas de bajo peso molecular nadroparina, dalteparina y enoxaparina como alternativas a la heparina no fraccionada en el manejo de la angina inestable y del infarto de miocardio sin onda Q.

El primer ensayo publicado de heparinas de bajo peso molecular en angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q fue informado por Gurfinkel y colaboradores en 1995. La incidencia del parámetro compuesto fue significativamente menor en el grupo tratado con ácido acetilsalicílico y nadroparina (22%) en comparación con los

grupos tratados con ácido acetilsalicílico solo (59%) y ácido acetilsalicílico más heparina no fraccionada (63%) ($p=0,00001$).

Un ensayo clínico más reciente, a gran escala y doble ciego, el ensayo FRAX.I.S. (FRAXiparina en Síndromes Isquémicos), investiga el efecto de un período de tratamiento extendido con nadroparina en pacientes con angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en la cantidad de parámetros cardíacos (definidos como muerte cardíaca, infarto de miocardio, angina refractaria o recurrencia de angina inestable el día 14) entre los tres grupos de tratamiento. La nadroparina también fue equivalente a la heparina no fraccionada a los 14 días y a los 3 meses. No obstante, hubo un incremento del riesgo de hemorragias mayores en el grupo tratado con nadroparina durante 14 días, en comparación con el grupo tratado con heparina no fraccionada.

En dos ensayos grandes aleatorizados, se evaluó el efecto de la dalteparina en pacientes con síndromes coronarios agudos dentro de las 72 horas de un episodio isquémico en comparación con el tratamiento de fondo con aspirina y otra medicación antianginosa. Si bien hubo una reducción significativa de la tasa del parámetro compuesto (muerte o nuevo infarto de miocardio) en el grupo tratado con dalteparina a los seis días (cociente de riesgo 0,37 {intervalo de confianza del 95%: 0,20-0,68}, las tasas de eventos se redujeron durante el seguimiento. A los 150 días la primera ventaja conferida por la dalteparina se había disipado. Los episodios de hemorragia mayor fueron infrecuentes en ambos grupos de tratamiento.

En el ensayo FRIC (Fragmin en Enfermedad Inestable de la Ar-

teria Coronaria), un total de 1.482 pacientes fue asignado en forma aleatoria para recibir una de las siguientes opciones: dalteparina por vía subcutánea o heparina no fraccionada en dosis ajustadas durante seis días, seguida de dalteparina en dosis fijas o placebo durante los 45 días siguientes. La incidencia del parámetro primario (muerte, infarto de miocardio o angina recurrente) en la fase aguda de tratamiento durante un período máximo de seis días fue similar en los grupos tratados con heparina no fraccionada o dalteparina (7,6% frente a 9,3%, respectivamente; $p = \text{NS}$), en tanto el tratamiento prolongado con dalteparina durante un período máximo de 45 días no brindó ningún beneficio adicional sobre la aspirina. La frecuencia de complicaciones por hemorragia mayor fue similar en ambos grupos de tratamiento.

El ensayo clínico más reciente, en el cual se utilizó la dalteparina fue el estudio FRISC II. Se trató de un estudio con diseño factorial 2x2 en aproximadamente 3.400 pacientes, donde se evaluó el tratamiento prolongado con dalteparina frente a placebo después de un período de aquietamiento ("cooling off") de cinco días, en el cual todos los pacientes recibieron aspirina más dalteparina. El tratamiento invasor temprano presentó ventajas respecto del tratamiento médico conservador.

La experiencia con la heparina de bajo peso molecular enoxaparina en angina inestable se publicó primeramente en 1997. El ensayo ESSENCE fue un estudio doble ciego, controlado con placebo, en el cual 3.171 pacientes fueron asignados al azar a un tratamiento con enoxaparina o a la administración intravenosa continua de

heparina no fraccionada durante un período mínimo de 48 horas y máximo de ocho días. Todos los pacientes recibieron aspirina.

Los datos indican que un régimen antitrombótico combinado de enoxaparina y aspirina es más eficaz que la combinación de heparina no fraccionada y aspirina para disminuir el riesgo de evento isquémico en las fases agudas y crónicas de la angina inestable y del infarto de miocardio sin onda Q.

Aparentemente, la enoxaparina beneficia a diferentes tipos de pacientes

Las estimaciones del cociente de posibilidades para el parámetro compuesto favorecen a la enoxaparina frente a la heparina no fraccionada, sin tener en cuenta el sexo, la edad, la desviación del segmento ST en la admisión, la existencia de diabetes o el uso previo de aspirina. El impacto beneficioso de la enoxaparina sobre la isquemia recurrente fue tal que a los 30 días los pacientes asignados al azar al grupo tratado con aspirina y enoxaparina tuvieron una cantidad significativamente menor de procedimientos de revascularización coronaria que los pacientes asignados al grupo tratado con heparina no fraccionada y aspirina. Al cabo de un año de seguimiento, la cantidad de cateterizaciones y revascularizaciones de diagnóstico continuó siendo significativamente menor en los pacientes asignados en forma aleatoria al grupo tratado con enoxaparina.

En el estudio TIMI-11B, el cual se publicó recientemente, se re-

capituló el diseño del estudio ESSENCE, pero con algunas diferencias importantes. Se administró un bolo intravenoso de 30 mg de enoxaparina además de la inyección subcutánea de 1 mg/kg. Este cohorte de pacientes se comparó con el grupo de pacientes, a quienes se les administró heparina no fraccionada y aspirina. En comparación con el estudio ESSENCE, los pacientes tratados con aspirina más enoxaparina presentaron una cantidad significativamente menor de eventos isquémicos recurrentes a los 14 y 43 días. La administración de heparinas de bajo peso molecular a pacientes externos no brindó ningún beneficio adicional al obtenido con la duración inicial de 2-3 días del tratamiento hospitalario bajo internación.

Se realizó un meta-análisis con los datos de los pacientes provenientes del estudio ESSENCE y del estudio TIMI-11B, para analizar las variables de mortalidad o infarto de miocardio en diferentes momentos. En su nivel máximo, 2 horas después de la inyección subcutánea de enoxaparina, el nivel de anti-Xa es de aproximadamente 1 UI/ml, en tanto en su nivel mínimo, 12 horas después, la actividad anti-Xa desciende a 0,5-0,6 UI/ml. El incremento de la actividad antiXa se logró sin aumento de las complicaciones hemorrágicas mayores.

Heparinas de bajo peso molecular durante el infarto agudo de miocardio

Se están investigando nuevos agentes antitrombóticos como tratamientos auxiliares a los trombolíticos, además de la aspirina,

para tratar el infarto agudo de miocardio. Glick y colaboradores combinaron enoxaparina con estreptoquinasa. La tasa de reinfarto y angina recurrente se redujo en forma significativa con la administración combinada de enoxaparina/estreptoquinasa en comparación con la heparina no fraccionada estándar como agente coadyuvante. En el estudio Fragmin en Infarto Agudo de Miocardio (FRAMI) El tratamiento con dalteparina redujo en forma significativa los valores ecocardiográficos del trombo ventricular izquierdo en infarto de la pared anterior, pero estuvo asociado con una cantidad significativamente mayor de complicaciones hemorrágicas.

Posteriormente, en el ensayo BIOMACS II se investigó el impacto de la dalteparina (sólo 2 dosis subcutáneas) frente a placebo como agentes auxiliares a la estreptoquinasa en relación con marcadores de reperfusion temprana. Se observó una tendencia de menor recurrencia de isquemia (por monitoreo ECG) y mejor permeabilidad arterial relacionada con infarto a las 24 horas frente a placebo.

Recientemente, se ha evaluado la heparina de bajo peso molecular como agente auxiliar del activador tisular del plasminógeno (tPA) en el estudio piloto HART II para comparar la administración subcutánea de enoxaparina con la administración intravenosa de heparina no fraccionada en pacientes que recibieron un régimen con activador tisular del plasminógeno para infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. En el estudio piloto, la enoxaparina (0,75mg/kg cada 12 horas) produjo niveles estables y seguros de actividad antitrombótica.

Combinación de heparinas de bajo peso molecular e inhibidores de los receptores plaquetarios de glicoproteína IIb/IIIa en síndromes coronarios agudos de alto riesgo

Se evaluaron detalladamente las heparinas de bajo peso molecular y los inhibidores plaquetarios de los receptores IIb/IIIa en forma individual en pacientes con angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q. Nosotros investigamos la seguridad de la administración combinada de heparinas de bajo peso molecular más un antagonista de los receptores del fibrinógeno en una cohorte de pacientes tratados con aspirina que presentan angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q.

El grado de inhibición de la agregación plaquetaria fue más uniforme, y los tiempos de sangrado fueron ligeramente menores para los pacientes tratados con enoxaparina (1 mg/kg cada 12 horas) más infusión de tirofibano que para los pacientes tratados con heparina no fraccionada y tirofibano

Las heparinas de bajo peso molecular en el laboratorio de cateterización cardíaca

Se estudia la potencial función de las heparinas de bajo peso molecular en el laboratorio de cateterización cardíaca en pacientes que podrían sufrir una intervención coronaria percutánea. Karsh y

colaboradores, describieron en el ensayo REDUCE el impacto de la sustitución de la heparina de bajo peso molecular reviparina por heparina no fraccionada, en el laboratorio. Si bien no hubo beneficios en relación con la restenosis tardía posterior a la angioplastia coronaria transluminal percutánea, hubo una reducción significativa de la trombosis aguda y subaguda en los pacientes tratados con reviparina.

En el ensayo ENTICES se evaluó la eficacia de la enoxaparina más ticlopidina como agente auxiliar a la colocación de un stent coronario en comparación con un régimen agresivo de anticoagulante y antiagregante plaquetario. La administración de enoxaparina más ticlopidina redujo los eventos coronarios y hemorrágicos en comparación con el régimen agresivo de warfarina, heparina no fraccionada, dextrano, dipiridemol y aspirina. Más recientemente, Montelescot y colaboradores acumularon una amplia experiencia en más de 200 pacientes tratados con enoxaparina s.c. por angina inestable en el pabellón hospitalario, quienes luego fueron al laboratorio de cateterización para una intervención coronaria percutánea. Ninguno de estos pacientes recibió heparina no fraccionada adicional en el laboratorio, y no disminuyeron la seguridad ni la eficacia de las intervenciones coronarias.

Se completaron dos estudios prospectivos extensos de aproximadamente 800 pacientes cada uno (NICE 1 y NICE 4), en los cuales se usó enoxaparina como único anticoagulante en el laboratorio de cateterización. En las investigaciones de Kereiakes y Grines y colaboradores se demostraron excelente seguridad y tasas bajas de

mortalidad, infarto peri-intervención coronaria percutánea o revascularización urgente con el régimen más nuevo.

La función de las heparinas de bajo peso molecular en otras enfermedades arteriales y durante el embarazo

En el contexto de enfermedad vascular periférica severa que requiere de revascularización quirúrgica, se determinó que la heparina de bajo peso molecular es superior a la aspirina y al dipiridamol para mantener la permeabilidad del bypass femoropoplíteo. En una investigación de pacientes con accidente cerebrovascular isquémico que se presentaron dentro de las 48 horas, Kay y colaboradores observaron una mejoría significativa de los resultados clínicos a los 6 meses en los pacientes asignados al azar para recibir nadroparina durante 10 días frente a placebo. Hay informes publicados sobre el uso de heparinas de bajo peso molecular en pacientes embarazadas con mayor potencial tromboembólico venoso o con válvulas cardíacas protésicas. Aparentemente, las heparinas de bajo peso molecular son una alternativa segura y eficaz a la heparina no fraccionada como agente anticoagulante durante el embarazo cuando la warfarina está relativamente contraindicada.

Referencias bibliográficas

1. Schafer AI. Pathophysiology of Thrombosis. In: Loscalzo J, et al (eds) *Vascular Medicine: A Textbook of Vascular Biology and Disease*. Boston: Little Brown & Co. 1992: pp. 307-333.
2. Theroux P, Fuster V. Unstable angina: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Circulation* 1993;18: 159-214.
3. Meyer BJ, Badimon JJ, Mailhac A, Fernandez-Ortiz A, Chesebro JH, Fuster V, Badimon L. Inhibition of growth of thrombus on fresh mural thrombus: Targeting optimal therapy. *Circulation* 1994;90:2432-38.
4. Badimon JJ, Lettino M, Toschi V, Fuster V, Berrozpe M, Chesebro JH, Badimon L. Local inhibition of tissue factor reduced the thrombogenicity of disrupted human atherosclerotic plaques: Effects of tissue factor pathway inhibitor on plaque thrombogenicity under flow conditions. *Circulation* 1999;99:1780-87.
5. Theroux P, Oulmet H, McCarís J, et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988;319:1105-1111.
6. Wallentin L. for the RISC group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intrave-

nous heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet* 1990;336:827-830.

7. Cohen M, Adams PC, Parry G, et al and the Antithrombotic Therapy in Acute Coronary Syndromes Research Group. Combination antithrombotic therapy in unstable rest angina and non-Q-wave infarction in non-prior aspirin users: primary end points from the ATACS trial. *Circulation* 1994;89:81-8.
8. Oler A, Whooley MA, Oler J, Grady D. Adding heparin to aspirin reduced the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina. A meta-analysis. *JAMA* 1996;276:811-15.
9. Braunwald E, Mark DB, Jones RH, et al. Unstable angina: diagnosis and management. Clinical Practice Guideline number 10. Rockville, MD. Agency of Health care Policy and Research and the National Heart, Lung and Blood Institute, Public Health Service, US Department of Health and Human Services 1994:154.
10. Rosenberg RD. The heparin-antithrombin system: A natural anticoagulant mechanism. In: Colman RW, Hirsh H, Marder VJ, Saizman EW (eds). *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and clinical Practice*, 2nd edition Philadelphia; JB Lippincott, 1987: pp. 1373-1392.

11. Olson ST, Bjork I. Regulation of thrombin by antithrombin and heparin cofactor II. In: Berliner, LJ (ed). Thrombin: Structure and Function. New York: Plenum Press, 1992: pp 159-217.
12. Hirsh J. Heparin. *N Engl J. Med* 1991;324:1565-1574
13. Theroux P, Waters D, Lam J, Juneau M, McCans J. Reactivation of unstable angina after the discontinuation of heparin. *N Engl J Med* 1992;327:141-5.
14. Young E, Podor J, Vemer T, Hirsh J. Induction of the acute-phase reaction increases heparin-binding proteins in plasma. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology* 1997; 17:1568-74.
15. Melandri G, Semprini F, Cervi V, et al. Comparison of efficacy of low molecular weight heparin (Parnaparin) with that of unfractionated heparin in the presence of activated platelets in healthy subjects. *Am J Cardiol* 1993;72:450-4.
16. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J. Horsewood, P, Roberts RS, Gent M, Kelton JG. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparins or UFH. *N Engl J Med* 1995;332:1330-1335.
17. Hirsh J, Warkentin TE, Raschke R, et al. Heparin and low-molecular weight heparin: Mechanisms of action, pharmacokinetics,

dosing considerations, monitoring, efficacy and safety. *Chest* 1998;114 (Suppl): 489-510 S.

18. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AGG, Fromell GJ, Goodman S, Langer A, Califf RM, Fox KAA, Premmreur J, Bigonzi F for the Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave coronary Events Study Group. A comparison of low molecular weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. *N. Engl J. Med* 1997;337:447-452.
19. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, Turpie AGG, Bernink PJLM, Salein D, Bayes de Luna A, Fox K, Lablanche J-M, Radley D, Premmreur J, Braunwald E For the TIMI 11B Investigators. Enoxaparin presents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction: results of the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI 11 B) trial. *Circulation* 1999;100:1593-1601.
20. Lefkovits J, Plow EF, Topol EJ. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa receptors in cardiovascular medicine. *N Engl J Med* 1995; 332: 1553-1559.
21. Kong DF, Califf, RM, Miller DP, Moliterno DJ, White HD, Harrington RA, Tcheng JE, Lincoff AM, Hasslblad V, Topol EJ. Clinical outcomes of therapeutic agents that block the platelet

- glycoprotein IIb/IIIa integrin in ischemic heart disease. *Circulation*. 1998;98:2829-2835.
22. 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;98:1575-82.
 23. Samama MM, Bara L, Gerotziafas GT. Mechanisms for the antithrombotic activity of low molecular weight heparins (LMWHs). *Haemostasis* 1994;24:105-117.
 24. Eriksson BI, Soderberg K, Widiund L, et al. A comparative study of three low-molecular weight heparins (LMWH), and unfractionated heparin (UH). *Thrombosis Haemostasis* 1995, 73:398-401.
 25. Monreal M, Lofaz E, Olive A, del Rio L, Vedia C. Comparison of subcutaneous unfractionated heparin (Fragmin) in patients with venous thromboembolism and contraindications to coumarin. *Thromb Haemost* 1994; 71:7-11.
 26. Fareed J, Jeske W, Hoppensteadt D, Clarizio R, Walenga JM. Are the available low-molecular-weight heparin preparations the same? *Semin Thromb Hemostas* 1996;22 (Suppl-1):77-91.
 27. Gurfinkel EP, Manos EJ, Mejail RI, Cerda MA, Duronto EA, Garcia CN, Daroca AM, Mautner B. Low molecular weigh heparin

versus regular heparin or aspirin in the treatment of unstable angina and silent ischemia, *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:313-318.

28. The Frax. 1. S. Study Group. Comparison of two treatment durations (6 days and 14 days) of a low molecular weight heparin with a 6-day treatment of unfractionated heparin in the initial management of unstable angina or non-Q wave myocardial infarction: FRAX. 1. S. (FRAXiparine in Ischemic Syndrome). *Eur Heart J* 1999;20(21): 1553-1562.
29. Wallentin L For the Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group. Low Molecular weight heparin during instability in coronary artery disease. *Lancet* 1996; 347:561-568.
30. Klein W, Buchwalt A, Hillis WS, Monrad S, Sanz G, Turpie AGG, vander Meer J, Olaisson E, Undeland S, Ludwig K. Comparison of low molecular weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease. Fragmin in unstable coronary artery disease study (FRIC). *Circulation* 1997;96:61-68.
31. Fragmin and Fast Revascularization during Instability in Coronary artery disease (FRISC II) Investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary artery disea-

se: FRISC II prospective randomized multicentre study. *Lancet* 1999;354:708-15.

32. Cohen M, Bigonzi F, Le Louer V, Gossett F, Fromell GJ, Goodman S. One year follow-up of the ESSENCE trial (Enoxaparin versus Heparin in Unstable Angina and Non Q Wave myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 1998;31 (Supl A):79A.
33. Cohen M, Demers C, Fromell GJ, Califf RM, Turple AGG, Gurfinkel E, Langer A, Fox KAA. Hemorrhage incidence with low molecular weight heparin vs unfractionated heparin in patients with unstable angina or Non-Q wave infarction (from the ESSENCE Study). *J Am Coll Cardiol* 1997;29: (Supl A) 410A.
34. Cohen, M, Stinnett S, Fromell GJ. Effect of low molecular weight heparin on prespecified patient subgroups with rest unstable angina or non-Q wave myocardial infarction. *Circulation* 1998;98(Suppl-1): 1-559.
35. Mark DB, Cowper PA, Berkowitz SD, Davidson-Ray L, DeLong ER, Turpie AG, Califf RM, Weatherley B, Cohen M. Economic assessment of low molecular-weight heparin (enoxaparin) versus unfractionated heparin in acute coronary syndrome patients: results from the ESSENCE randomized trial. *Circulation* 1998; 97: 1702-1707.

36. Antman EM, Cohen M, Radley D, McCabe C, Rush J, Premmreur J, Braunwald E. Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable anginal/non-Q wave myocardial infarction. TIMI 11B-ESSENCE meta-analysis. *Circulation* 1999; 100; 1602-1608.
37. Cohen M: Low molecular weight heparins in the management of unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. *Semin Thrombosis and Hemostasis* 1999;25 Suppl 3:111-119.
38. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 11A Trial Investigators. Dose ranging trial of enoxaparin for unstable angina: Results of TIMI 11A. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1474-82.
39. Glick A, Kornowski R, Michowich Y, Koifman B, Roth A, Laniado S, Keren G. Reduction of reinfarction and angina with use of low-molecular-weight heparin therapy after streptokinase (and heparin) in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996;77:1145-1148.
40. Kontny F, Dale J, Abildgaard U, Pedersen TR on behalf of the FRAMI Study Group. Randomized trial of low molecular weight heparin (dalteparin) in prevention of left ventricular thrombus formation after acute anterior myocardial infarction: The Fragmin in Acute Myocardial Infarction (FRAMI Study. *Jam Coll Cardiol* 1997;30:962-969.

41. Frostfeldt G, Ahlberg G, Gustafsson G, Helmius G, Lindahl B, Mygren A, Siegbahn A, Swahn E, Venge P, Wallentin L. Low molecular weight heparin (dalteparin) as adjuvant treatment of thrombolysis in acute myocardial infarction –a pilot study: biochemical markers in acute coronary syndromes (BIOMACS II). *J Am Coll Cardiol* 1999;33:627-633.
42. Ross AM, Coyne K, Harnmond M, Lundergan CF. Enoxaparin vs unfractionated heparin as adjunctive therapy to rt-PA in acute myocardial infarction: Results of the Heparins And Reperfusion Trial II (HART II) pilot study. *J Am Coll Cardiol* 1999;33 (Suppl A):383A.
43. Cohen M, Theroux P, Weber S, Laramée P, Huynh T, Borzak S, Diodati JG, Squire IB, Deckeibaum L, Thornton AR, Harris KE, Sax FL, Lo MW, White H. Combination therapy with tirofiban and enoxaparin in acute coronary syndromes. *Int J Cardiol* 1999;71:273-281.
44. Karsch KR, Preisack MB, Baildon R, et al. Low molecular weight heparin (reviparin) in percutaneous transluminal coronary angioplasty: Results of a randomized, double-blind, unfractionated heparin and placebo controlled, multicenter trial (REDUCE). *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1437-43.
45. Zidar-JP. Low-molecular-weight heparins in coronary stenting

- (The ENTICES trial). Enoxaparin and Ticlopidine after Elective Stenting. *Am J Cardiol*. 1998;82(Suppl 5B):29L-32L.
46. Montalescot G, Cohen M. Low molecular weight heparins in the cardiac catheterization laboratory. *J Thrombosis Thrombolysis* 1999;7:319-323.
47. Collet JP, Montalescot G, Drobinski G, Tarragano F, Lison L, Ankri A, Sotirov, I, Choussat R, Thomas D. PTCA without heparin and without coagulation monitoring in unstable angina patients pre-treated with subcutaneous enoxaparin. *Circulation*. 1999; 100(Suppl-1): 1-188.
48. Kereiakes D, Grines C, Fry E, Barr L, Matthal W, Broderick TM, Lengerich R, Cohen M, Esente P. Abciximab-Enoxaparin interaction during percutaneous coronary intervention: Results of the NICE 1 and 4 trials. *J Am Coll Cardiol* 2000;35 (Suppl A):92A.
49. Kerelakes DJ, Fry E, Matthal W, Niederman A, Barr L, Brodie B, Zidar J, Casale P, Christy G, Moliterno D, Lengerich R, Broderick T, Shirnshak T, Cohen M. Combination enoxaparin and abciximab therapy during percutaneous coronary intervention: "NICE guys finish first. *J Invas Cardiol* 2000;12 (Suppl A): 1A-5A.
50. Edmondson RA, Cohen AT, Das SK, Wagner MB, Kakkar V.V.

Lowmolecular weight heparin versus and dipyridamole after femropopliteal bypass. *Lancet* 1994;344:914-18.

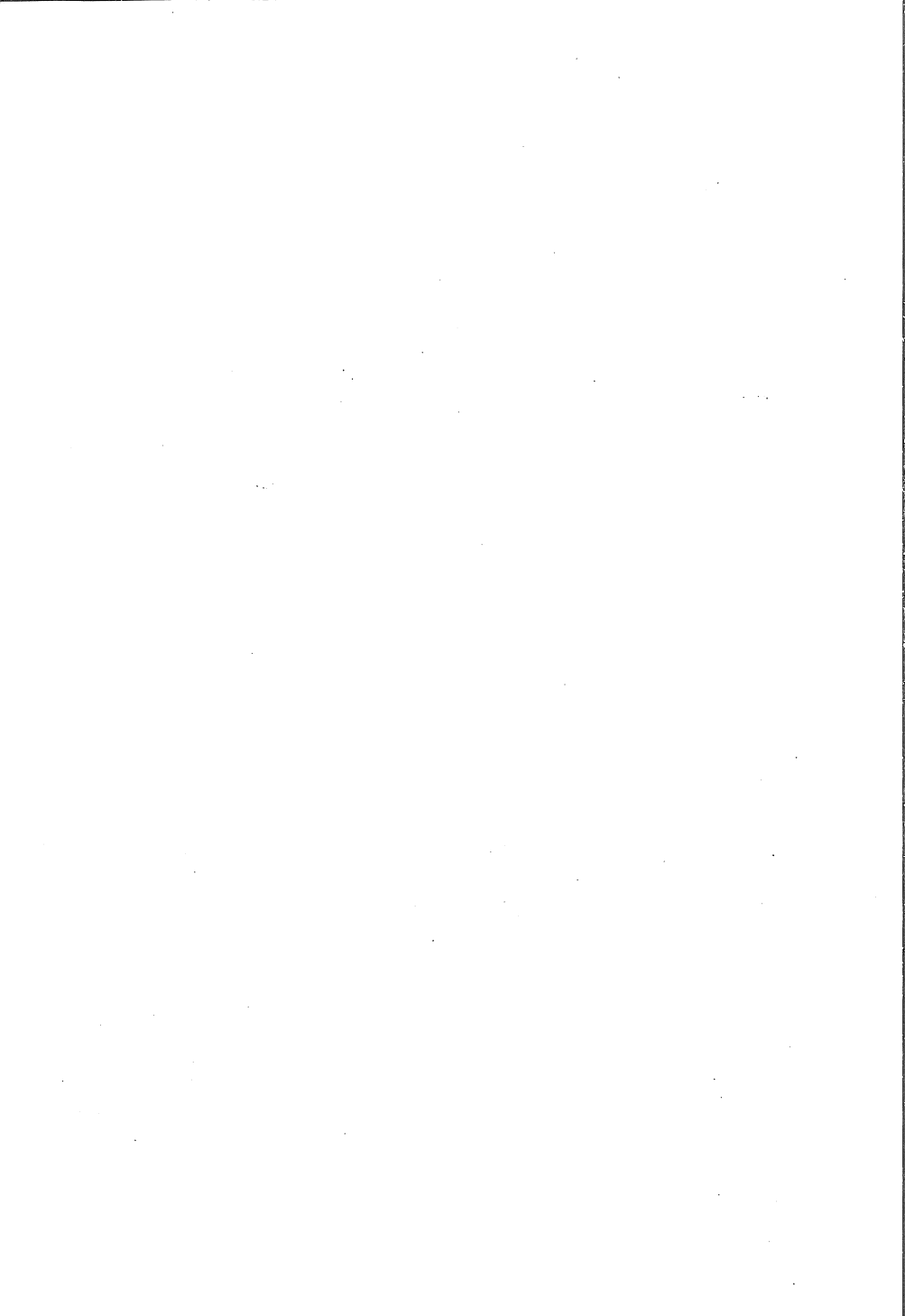
51. Kay R, Wong KS, Yu YL, et al. . Low-molecular weight heparin for the treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1588-93.
52. Sanson B.J, Lensing AWA, Prins MH, Ginsberg JS, Barkagan ZS, Lavenne-pardonge E, Brenner B, Dulitzky M, Nielsen JD, Boda Z, Turi S, MacGillavry MR, Hamulyak K, Theunissen IM, Hunt B.J, Buller HR. Safety of low-molecular-weight heparin in pregnancy: A systematic review. *Thromb Haemost* 1999;81:668-72.

Leyendas de las figuras

1. Reproducido con permiso de la Sociedad Médica de Masachusset, Referencia 18. Estimaciones de Kaplan-Meier del tiempo hasta un primer evento durante un período de 30 días.
2. Reproducido con permiso, Referencia 43: Porcentaje de inhibición de la agregación plaquetaria de pacientes en tres momentos de determinación.

Referencias más recientes

1. Collet JP, Montalescot G, Lison L, Choussat R, Ankri A, Drobinski G, Sotirov I, Thomas D. Percutaneous Coronary Intervention After Subcutaneous Enoxaparin Pretreatment in Patients With Unstable Angina Pectoris. *Circulation*. 2001 Feb 6;103(5): 658-663

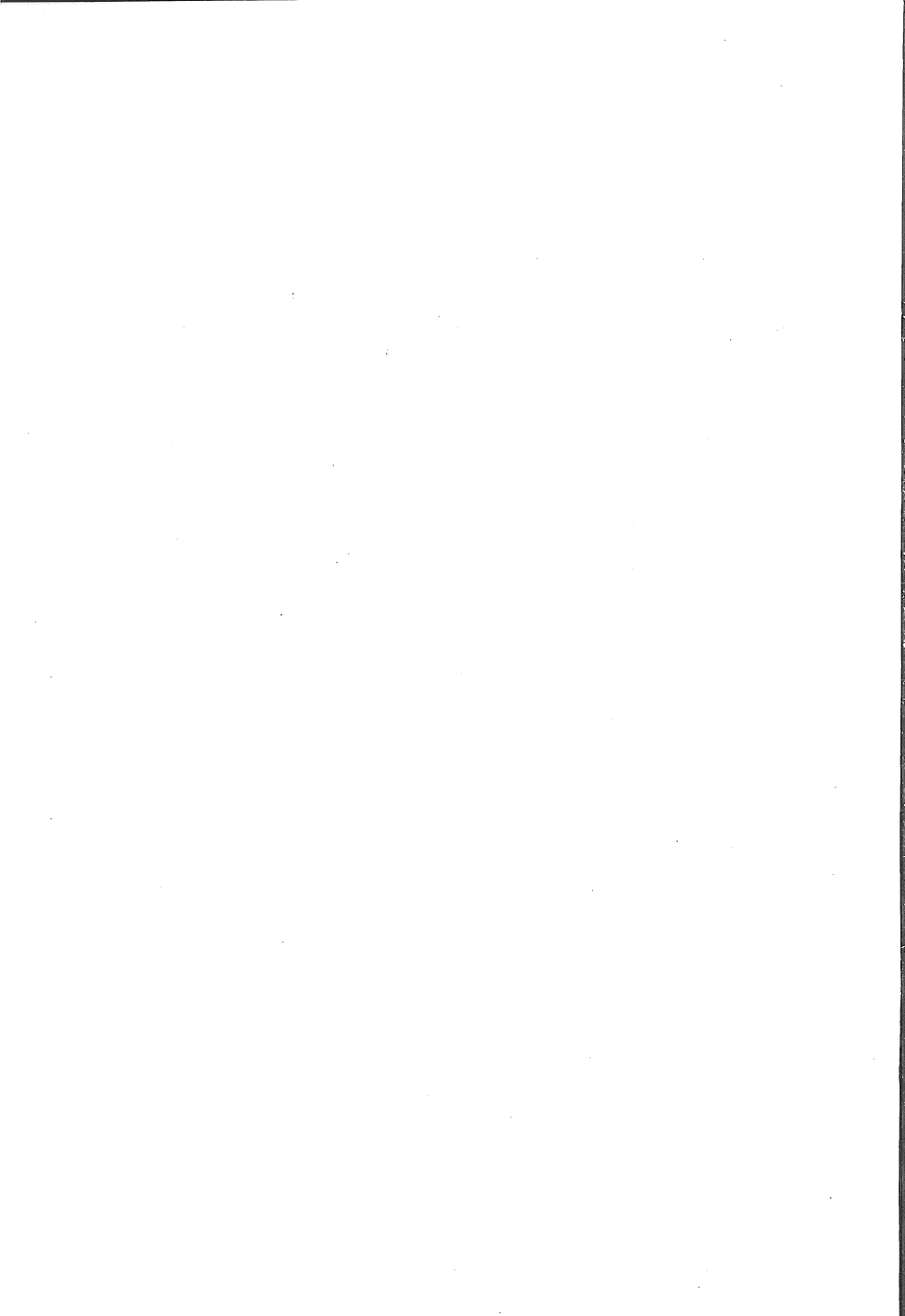




Dr. Steven R. Levine

Tratamiento trombolítico del accidente cerebrovascular

Dr. Steven R. Levine



Antecedentes

- El accidente cerebrovascular es devastador y es una de las enfermedades más caras del país, cuesta aproximadamente 46 mil millones de dólares estadounidenses por año.
- En EE.UU., hay un accidente cerebrovascular cada 40 segundos (aproximadamente 730.000 accidentes cerebrovasculares nuevos anualmente). El accidente cerebrovascular es la tercera causa principal de muerte en EE.UU. (después del ataque cardíaco y de todas las formas de cáncer), y es la causa número 1 de discapacidad en adultos. En mujeres, la cantidad de muertes por accidente cerebrovascular es el doble que la de muertes por cáncer de mama.
- Es más común el accidente cerebrovascular antes de los 55 años que la esclerosis múltiple. El accidente cerebrovascular es más común y más frecuentemente fatal entre los estadounidenses de origen africano y de origen asiático, y tiende a ocurrir con mayor frecuencia en zonas urbanas.

El accidente cerebrovascular: Analogía con el ataque cardíaco: el "ataque cerebral" - una urgencia para el servicio 911

Trombólisis Intravenosa

Ya pasaron casi 6 años desde que se anunciaron los resultados del estudio del NINDS con activador tisular del plasminógeno recombinante en accidente cerebrovascular. En este ensayo fundamental se demostró que la administración intravenosa de activador tisular del plasminógeno no produjo discapacidad residual o ésta fue mínima (según se determinó con la Escala de Rankin modificada $\{mRS\} \leq 1$) en el 39% de los pacientes tratados, con un riesgo del 6,4% de hemorragia intracerebral sintomática. Una cantidad creciente de informes de farmacovigilancia (datos de la fase IV) presentó resultados favorables al compararlos con los del ensayo NINDS y respalda la función del activador tisular del plasminógeno por vía intravenosa en la práctica clínica. En el proyecto de tratamiento estándar con activasa para revertir el accidente cerebrovascular (*STARS: Standard Treatment with Activase to Reverse Stroke*), se evaluó prospectivamente en la práctica clínica de rutina la administración de activador tisular del plasminógeno en 391 pacientes con accidente cerebrovascular isquémico de 59 centros en EE.UU. Hubo hemorragia intracerebral sintomática en el 3% de los pacientes y hemorragia intracerebral asintomática en el 7% de los pacientes. El riesgo de hemorragia intracerebral fue notablemente mayor en los pacientes que no fueron tratados exactamente como se había establecido en el protoco-

lo del NINDS. Este también fue un punto clave en el estudio del distrito de Cleveland, publicado recientemente en JAMA.

En el estudio del distrito de Cleveland se descubrió que no se cumplió el protocolo del tratamiento con activador tisular del plasminógeno en el 50% de los 70 pacientes estudiados y que estas violaciones del protocolo dieron como resultado tasas mayores de mortalidad y de hemorragia intracerebral sintomática. En el Grupo de Investigación de Práctica Clínica se informaron con anterioridad resultados similares obtenidos con el activador tisular del plasminógeno. *Resulta claro que solamente a través de una cuidadosa selección de pacientes y de un estricto cumplimiento de las pautas de tratamiento, combinados con el manejo científicoestadístico por parte de médicos experimentados, los pacientes obtendrán el resultado óptimo.*

En el estudio canadiense para evaluar la eficacia de la activasa en el accidente cerebrovascular (CASES: *Canadian Activase for Stroke Effectiveness*), se describió una experiencia adicional con 116 pacientes en 54 centros, con un riesgo de hemorragia intracerebral sintomática del 2,6% y resultados similares que en el estudio del NINDS. En Vancouver, otros 31 pacientes fueron tratados con un 3% de riesgo de hemorragia intracerebral sintomática y resultados excelentes ($mRS \leq 1$) en el 45% de los pacientes. Finalmente, investigadores de Colonia, Alemania, informaron que el 41% de los 150 pacientes tratados con activador tisular del plasminógeno no presentaba discapacidad residual ($mRS \leq 1$) a los 12 meses. En estos estudios se demostró que en la práctica clínica de rutina, el activador tisular del

plasminógeno administrado por vía intravenosa posee un perfil similar de eficacia y seguridad que en el ensayo del NINDS, si se *utiliza de acuerdo con el protocolo estándar publicado*.

Al comparar el modo en que los neurólogos y los médicos de guardia utilizan el activador tisular del plasminógeno por vía intravenosa, los resultados clínicos fueron similares en ambos grupos. No obstante, los médicos de guardia demoraron más en iniciar el tratamiento en algunos casos, porque debieron esperar a que los radiólogos interpretaran los registros basales de TC. Inicialmente, los médicos de guardia cometieron más violaciones del protocolo que los neurólogos, pero éstas se eliminaron con un programa educativo efectivo. La eficacia y la seguridad del activador tisular del plasminógeno por vía intravenosa son comparables al administrarse en hospitales metropolitanos académicos, no académicos y en hospitales rurales. Estos resultados sugieren que deberá atenderse a los pacientes con accidente cerebrovascular en la institución más cercana, no necesariamente en los centros académicos terciarios. Desafortunadamente, a medida que aumentaba la distancia a los centros terciarios, la disponibilidad de consulta neurológica para casos agudos y de protocolos de accidente cerebrovascular disminuía en forma significativa. En conjunto, estos estudios sugieren que el activador tisular del plasminógeno por vía intravenosa puede ser administrado por neurólogos o médicos de guardia, en todo tipo de hospitales, siempre y cuando los prestadores de la asistencia sanitaria estén disponibles en caso de urgencia y hayan sido entrenados en el protocolo estándar.

Resumen de los datos de la fase IV

La eficacia y la seguridad en la práctica clínica del tratamiento con activador tisular del plasminógeno por vía intravenosa en accidente cerebrovascular isquémico se ven reflejadas en los resultados del ensayo fundamental del NINDS en accidente cerebrovascular. Los datos de farmacovigilancia fase IV han demostrado que el activador tisular del plasminógeno puede administrarse adecuadamente a grandes cantidades de pacientes en una amplia variedad de tipos de hospitales. No obstante, la experiencia acumulada durante los últimos cinco años ha revelado varios aspectos que pueden afectar el uso eficiente y expeditivo del activador tisular del plasminógeno. En muchas zonas, puede haber un acceso limitado a las instalaciones y a los médicos con los recursos, el entrenamiento y las habilidades necesarios para implementar este tratamiento. Es obligatorio el estricto cumplimiento del protocolo publicado, ya que la falta de cumplimiento está asociada con un aumento del riesgo de hemorragia intracerebral. Además, las características iniciales clínicas, radiográficas y de laboratorio del paciente pueden tener implicaciones importantes en los resultados. El objetivo de la investigación actual es mejorar la capacidad de estratificar el riesgo y de seleccionar a los pacientes que más podrían beneficiarse con este tratamiento. Por ahora, el protocolo original del NINDS para la selección de pacientes y su tratamiento está probado y continúa siendo el estándar de asistencia en accidente cerebrovascular isquémico.

Tabla I

Tasas de hemorragia intracerebral sintomática en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico tratados con activador tisular del plasminógeno por vía intravenosa

Serie	Tipo	Nº de pacientes	Hemorragia intracerebral sintomática
Ensayo del NINDS (grupo tratado con activador tisular del plasminógeno recombinante)	Ensayo clínico aleatorizado fase III	312	6%
<i>Serie fase IV</i>			
Chiu D y colaboradores, Houston	1 hospital universitario y 2 hospitales comunitarios en Houston	30	7%
Tanne D y colaboradores, investigación multicéntrica	13 centros estadounidenses de tratamiento ≥5 pacientes en cada uno	189	6%
Wang DZ y colaboradores, red OSF	14 hospitales en Illinois	75	5%

Katzan IL, Cleveland	29 hospitales del distrito de Cleveland	70	16%
Hanson SK y colaboradores, estudio STIC	31 hospitales en Minnesota (5 hospitales académicos, 16 hospitales comunitarios metropolitanos y 10 hospitales comunitarios rurales)	252	7%
Kanter DS y colaboradores, región del Gran Cincinnati	16 hospitales en la región del Gran Cincinnati	109	2%
Schmülling S y colaboradores, Colonia	Unicentro académico de derivación de pacientes	150	4%
Albers GW y colaboradores, estudio STARS	57 centros médicos (24 centros académicos, 33 centros comunitarios) en EE.UU.	389	3%
Hill MD y colaboradores, CASES	68 centros registrados, en Canadá	>400	4%

STARS.-Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke, STIC: Stroke Treatment in the Community; CASES.-Canadian Activase for Stroke Effectiveness Study.

Tabla II

Resultados de los pacientes con accidente cerebrovascular isquémico tratados con activador tisular del plasminógeno por vía intravenosa

Escala de resultados	Tiempo de evaluación	Categorías			
a. índice de Barthel		95-100	55-90	0-50	Muerte
Estudio del NINDS (grupo tratado con activador tisular del plasminógeno)	12 meses	50%	13%	13%	24%
Schmülling S y colaboradores, Colonia	12 meses	51%	21%	13%	15%
b. Escala de Rankin modificada		0-1	2-3	4-5	Muerte
Estudio del NINDS (grupo tratado con activador tisular del plasminógeno)	3 meses	39%	21%	23%	17%
Albers GW y colaboradores, estudio STARS	1 mes	35%	21%	31%	13%
Schmülling S y colaboradores, Colonia	3 meses	42%	24%	23%	11%
Hanson SK y cols., estudio STIC	3-6 meses	34%	28%	15%	23%
e. Puntaje según la NIHSS		0-1	2-8	≥9	Muerte
Estudio del NINDS (grupo tratado con activador tisular del plasminógeno)	3 meses	31%	30%	22%	17%
Hill MD y colaboradores, estudio CASES	3 meses	31%	32%	11%	22%

STARS. Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke; STIC. Stroke Treatment in the Community; CASES. Canadian Activase for Stroke Effectiveness Study.

Pocas características basales fueron factores pronóstico de la hemorragia intracerebral sintomática después del tratamiento con activador tisular del plasminógeno recombinante por vía intravenosa para accidente cerebrovascular en los ensayos clínicos aleatorizados. En el estudio del NINDS con activador tisular del plasminógeno recombinante en accidente cerebrovascular, la gravedad del accidente cerebrovascular (según la Escala de Accidente Cerebrovascular del *National Institutes of Health* [NIHSS]) y los datos tempranos obtenidos por TC de efecto masivo, edema o hipodensidad surgieron como factores pronóstico independientes de la hemorragia intracerebral sintomática. En el estudio ECASS 1, se identificó que la edad fue un factor pronóstico independiente de hematoma parenquimatoso, en tanto la gravedad del accidente cerebrovascular y la presencia de alteraciones isquémicas tempranas determinadas por TC estuvieron asociadas con un aumento del riesgo de infarto hemorrágico. Los datos disponibles de los estudios fase IV son escasos y limitados por su poder estadístico insuficiente.

Pronóstico de Hemorragia Intracerebral después del Tratamiento de Accidente Cerebrovascular Isquémico con Activador Tisular del Plasminógeno Recombinante por Vía Intravenosa en la Práctica Clínica: Investigación Multicéntrica del Activador Tisular del Plasminógeno Recombinante en Accidente Cerebrovascular

(Dr. David Tanne, Dr. Scott E. Kasner, Dr. Andrew M. Demchuk, Dra. Nira Koren-Morag (Ph.D.), Dra. Sandra Hanson, Dr. Martin Grond, Dr. Steven R. Levine, y el Equipo de Investigación Multicén-

trica del Activador Tisular del Plasminógeno Recombinante en Accidente Cerebrovascular (datos a publicarse próximamente):

Según los factores basales, los pacientes se pueden clasificar en riesgo bajo y riesgo alto de hemorragia intracerebral sintomática (ICH) después del tratamiento de accidente cerebrovascular isquémico con activador tisular del plasminógeno recombinante por vía intravenosa. **Objetivos:** Identificar factores pronóstico independientes, de la hemorragia intracerebral relacionada con el activador tisular del plasminógeno recombinante y desarrollar un modelo sencillo de clasificación del riesgo clínico individual. **Diseño y características:** Investigación multicéntrica retrospectiva de datos individuales provenientes de pacientes tratados en la práctica clínica de rutina con activador tisular del plasminógeno recombinante por vía intravenosa. Se evaluaron factores predeterminados como, por ejemplo, características demográficas, comorbilidad y factores de riesgo cardiovascular, tiempo hasta el tratamiento, puntaje según la Escala de Accidente Cerebrovascular del *National Institutes of Health* (NIHSS), glucosa sérica basal, recuento plaquetario y alteraciones isquémicas tempranas determinadas por TC. **Características:** Cuarenta y nueve hospitales en EE.UU., 2 en Canadá, 1 en Alemania y hospitales que participaron en la farmacovigilancia de tratamiento estándar con alteplasa para revertir el accidente cerebrovascular (STARS) y en el estudio del tratamiento del accidente cerebrovascular en la comunidad llevado a cabo en Minnesota (STIC: Stroke Treatment in the Community). **Determinación de los resultados principales:** Se realizó un análisis multifactorial por re-

gresión logística para identificar los factores pronóstico de la hemorragia intracerebral sintomática y de todas las hemorragias intracerebrales. Se desarrolló un sistema de puntuación de los riesgos en forma de una sencilla suma aritmética de puntos asignados a cada factor de riesgo, basados en relaciones entre los riesgos ajustadas multifactorialmente. **Resultados:** Setenta y dos pacientes (6%) presentaron hemorragia intracerebral sintomática y 86 pacientes adicionales (7%) tuvieron una hemorragia intracerebral asintomática identificada en un seguimiento de rutina por TC. En los análisis basados solamente en variables clínicas, los principales factores pronóstico de hemorragia intracerebral fueron antecedentes de diabetes mellitus y cardiopatía, agravamiento del accidente cerebrovascular, edad avanzada, uso de ticlopidina o antiagregantes plaquetarios distintos de la aspirina antes del inicio del accidente cerebrovascular y valor medio elevado de presión arterial antes del tratamiento. En análisis separados, en los cuales también se incorporaron las alteraciones isquémicas basales determinadas por TC y los resultados basales de laboratorio (en un subgrupo de < 500 pacientes con todas estas variables disponibles), los principales factores pronóstico fueron las alteraciones isquémicas tempranas determinadas por TC, en particular si excedían un tercio el territorio de la arteria cerebral media, agravaban el accidente cerebrovascular, en presencia de diabetes mellitus o aumento de la glucosa sérica y disminución del recuento plaquetario. Se desarrolló un sistema de puntuación sencillo, basado en la presencia de alteraciones isquémicas tempranas determinadas por TC y su alcance, la escala de

puntaje NIHSS, la glucosa sérica y el recuento plaquetario. El riesgo de hemorragia intracerebral sintomática aumenta de 2,6, 5,6, 6,6 y hasta 22,2% en pacientes con 0, 1, 2 y 3 o más puntos de riesgo, respectivamente. **Conclusiones:** Factores de los que puede disponerse fácilmente, pueden identificar a los pacientes con accidente cerebrovascular isquémico que presentan alto y bajo riesgo de hemorragia intracerebral asociada con el tratamiento con activador tisular del plasminógeno recombinante por vía intravenosa. Se desarrolló un sistema fácil de usar para la puntuación del riesgo, pero es necesario confirmarlo en un cohorte prospectivo.

Trombólisis cerebral intrarterial

Los resultados del exitoso ensayo ProACT II informados en JAMA en 1999 demostraron que era significativamente más probable que los pacientes tratados con prourocinasa intrarterial tuvieran una discapacidad leve o no residual ($mRS \leq 2$) que los pacientes tratados con placebo, a pesar del 10% de riesgo de hemorragia intracerebral sintomática. Un análisis posterior presentado el mes pasado demostró que el volumen de infarto aumentó de manera significativa en los pacientes tratados con placebo en comparación con aquellos pacientes que recibieron prourocinasa. Este año, el Dr. Anthony Furlan, investigador principal del ensayo, anunció que la Dirección Estadounidense de Alimentos y Drogas (FDA) solicitará otro ensayo antes de considerar la aprobación de la prourocinasa.

No obstante, en muchos centros se utiliza la trombólisis intrarterial para ciertos pacientes con accidente cerebrovascular isquémico. Antiguamente, se usó la urocinasa, pero ahora el activador tisular del plasminógeno se está convirtiendo en el fármaco de elección en este contexto. Además, la ruptura mecánica del trombo con la punta del catéter puede desempeñar un papel importante en este protocolo.

El activador tisular del plasminógeno administrado en forma combinada por vía intravenosa e intrarterial está surgiendo como una posible estrategia de tratamiento. Nueve pacientes con accidente cerebrovascular grave fueron tratados inicialmente con activador tisular del plasminógeno por vía intravenosa, pero no presentaron mejoría clínica ni signos de recanalización por doppler transcraneano (TCD). Estos pacientes recibieron luego activador tisular del plasminógeno por vía intrarterial local, con una pronunciada mejoría clínica en 4 pacientes, tal como se presentó en el Congreso de Accidente Cerebrovascular el año pasado. Ningún paciente sufrió hemorragia intracerebral sintomática. Con el uso del activador tisular del plasminógeno por vía intravenosa, seguido de la administración intrarterial de urocinasa en otros 13 pacientes, se observaron buenos resultados en 12 pacientes a los 3 meses, y sólo se presentó hemorragia intracerebral sintomática en un paciente.

Si bien se puede disponer del activador tisular del plasminógeno para la trombólisis intrarterial en pacientes con accidente cerebrovascular, no está aprobado para este fin. La trombólisis intrarterial precedida de la administración de activador tisular del plasminóge-

no por vía intravenosa o acompañada de la ruptura mecánica del coágulo parece posible técnicamente, pero es necesario realizar mayores estudios. El año próximo, en un ensayo clínico piloto respaldado por el NIH se estudiará la combinación de administración intravenosa e intrarterial de activador tisular del plasminógeno frente a la administración intravenosa sola de activador tisular del plasminógeno en pacientes con accidente cerebrovascular asociado con un puntaje superior a 10 según la Escala de Accidente Cerebrovascular del NIH (es probable que los casos de accidentes cerebrovasculares moderados a graves presenten un coágulo arterial cerebral demostrado por arteriografía). El estudio se denomina Manejo Intervencionista del Accidente Cerebrovascular (IMS: *Interventional Management of Stroke*).

Monitoreo de la trombólisis cerebral

Cada vez es mayor el uso de aplicaciones de Ultrasonido Doppler Transcraneano (TCD) en el manejo clínico de la enfermedad cerebrovascular. El Programa Accidente Cerebrovascular de Houston realizó un monitoreo continuo por doppler transcraneano de 31 pacientes con accidente cerebrovascular isquémico que recibieron activador tisular del plasminógeno por vía intravenosa. Se captó recanalización del vaso con doppler transcraneano por medio de una señal de ultrasonido característica de una agitación de señales embólicas, seguida de la aparición repentina de una velocidad de flu-

jo normal o casi normal. La recanalización ocurrió con mucha mayor frecuencia y rapidez que las sugeridas por los estudios arteriográficos tempranos, realizados en los últimos momentos del tratamiento. Se observó recanalización en el 58% de los pacientes con un promedio de 50 minutos después del inicio de la infusión, y la recanalización completa determinada por doppler transcraneano estuvo asociada de manera muy marcada con una espectacular recuperación clínica temprana.

Implicaciones del accidente cerebrovascular isquémico y del tratamiento con activador tisular del plasminógeno

Será necesario que los centros médicos perfeccionen sus sistemas para asistir a los pacientes a tiempo con el fin de reducir la morbimortalidad por accidente cerebrovascular.

Será necesario realizar el entrenamiento adecuado: *LOS PROGRAMAS DE EDUCACIÓN PÚBLICA Y DE EDUCACIÓN PROFESIONAL SON CRÍTICOS*

- entrenamiento de los médicos de guardia en el diagnóstico y tratamiento del accidente cerebrovascular, la lectura de registros de TC de cabeza y cerebro y el uso de tratamiento trombolítico para accidente cerebrovascular

- necesidad de disponer de TC de cabeza y cerebro para tratar a los pacientes con activador tisular del plasminógeno
- necesidad de poder comunicarse en cualquier momento con "equipos de médicos especialistas en accidente cerebrovascular o médicos de guardia familiarizados con el tratamiento del accidente cerebrovascular o conectados vía telemedicina ("teleaccidente cerebrovascular") para recibir a distancia respuestas a consultas e indicaciones del manejo en tiempo real.

Pasos críticos:

Educación del paciente

Educación del médico

Disponibilidad de TC e interpretación

Equipos de médicos especialistas en accidente cerebrovascular

Entrenamiento y educación de los enfermeros

Unidades de asistencia de enfermos graves para estos pacientes durante las primeras 24-36 horas después de la administración del activador tisular del plasminógeno

Conexiones clave:

Concienciación / educación sobre el accidente cerebrovascular →

Comunidad

Comunidad → 911

911 → Servicio Médico de Urgencia (EMS)

Servicio Médico de Urgencia (EMS) → Hospital / Guardia

Guardia → Asistencia por expertos en accidente cerebrovascular
Asistencia por expertos en accidente cerebrovascular → TC de cabeza y cerebro / laboratorios / protocolo
TC de cabeza y cerebro / laboratorios / protocolo → tratamiento

- Los pacientes con accidente cerebrovascular ahora son considerados pacientes con una enfermedad potencialmente tratable, con una ventana del tratamiento más eficaz en el orden de horas, no días.
- Es imperioso mejorar rápidamente el sistema sanitario para la asistencia prehospitalaria y hospitalaria de pacientes con accidente cerebrovascular, sobre la base de los resultados del estudio del NINDS en accidente cerebrovascular tratado con activador tisular del plasminógeno recombinante. El Servicio Médico de Urgencia tendrá que ubicar el accidente cerebrovascular en el nivel de máxima prioridad ("luces y sirena") para poder llevar a los pacientes potencialmente tratables a una instalación asistencial lo más rápido posible. El Servicio Médico de Urgencia también deberá establecer contacto por radio con las guardias lo más pronto posible, colocar guías intravenosas, determinar los niveles de glucosa y tal vez aprender a evaluar la gravedad del accidente cerebrovascular. Además, las guardias también tendrán que desarrollar sistemas para realizar de manera extremadamente rápida la selección y evaluación de todos los pacientes con accidente cerebrovascular. El accidente cerebrovascular es una urgencia válida para el servicio 911 que requerirá

de asistencia y tratamiento expeditivos en cada uno de los niveles del sistema sanitario.

- Los esfuerzos de colaboración entre médicos de guardia, neurólogos, radiólogos y laboratorios de análisis clínicos necesitarán de la consolidación de cada uno de los sistemas que brindarán tratamiento ultrarrápido del accidente cerebrovascular. La telemedicina les puede brindar el contacto cara a cara necesario con los neurólogos que están en sus consultorios, quienes tal vez no puedan llegar al hospital suficientemente rápido. Ellos podrían asistir a los médicos de guardia a través del protocolo de tratamiento, suministrándoles una lectura precisa de los registros de la TC de cabeza y cerebro (como la harían los radiólogos) y una calificación confiable de la NIHSS. Por otra parte, se formarán numerosos equipos de especialistas en accidente cerebrovascular, todos ellos con experiencia en la calificación confiable de la NIHSS (u otra herramienta estandarizada de evaluación del accidente cerebrovascular) y en la interpretación de los registros de TC de cabeza y cerebro en accidente cerebrovascular.
- Los datos obtenidos hasta la fecha también sugieren que la ventana de un tratamiento eficaz de accidente cerebrovascular isquémico puede ser menor que la del infarto de miocardio, y, por lo tanto, puede ser necesario iniciar "Unidades para Cerebrales Agudas" análogas a las "Unidades para Dolor de Pecho Agudo" con el fin de minimizar así el tiempo desde la llegada del paciente a la Guardia hasta el tratamiento.

- Estudios múltiples han demostrado el efecto positivo de la educación profesional y pública sobre la reducción del tiempo de llegada a la Guardia por parte de los pacientes con accidente cerebrovascular así como sobre el aumento del reconocimiento de los síntomas de accidente cerebrovascular. Por consiguiente, los hospitales, los sistemas sanitarios, las organizaciones dedicadas a mantener la salud (HMOs) y los departamentos de neurología y neurocirugía tendrán que designar coordinadores de los programas de educación en accidente cerebrovascular –posiciones que probablemente serán rentables a largo plazo, dada la reducción de la carga del accidente cerebrovascular que puede brindar un tratamiento eficaz. (El activador tisular del plasminógeno le permite ahorrar dinero al sistema sanitario, al igual que las vacunas y la asistencia prenatal.) Estos mejores resultados obtenidos en los pacientes con tratamiento temprano darán como resultado estadías hospitalarias más breves y menos costosas así como una disminución de los pagos por invalidez y de las tasas de rehospitalización.
- El tratamiento óptimo del accidente cerebrovascular debe basarse en la exploración e identificación por parte de expertos de la causa y naturaleza del accidente cerebrovascular. "¿Usted llevaría a su Rolls-Royce al taller de la estación de servicio local?"
- En la revista *Stroke* la *American Heart Association* ha publicado normas sobre el uso del activador tisular del plasminógeno en el accidente cerebrovascular, y en la revista *Neurology* también lo hizo la *American Academy of Neurology*.

El futuro

La telemedicina les puede brindar el contacto cara a cara necesario con los neurólogos que están en sus consultorios, quienes tal vez no puedan llegar al hospital suficientemente rápido. Ellos podrían asistir a los médicos de guardia a través del protocolo de tratamiento, suministrándoles una lectura precisa de los registros de la TC de cabeza y cerebro (como la harían los radiólogos) y una calificación confiable de la NIHSS. Por otra parte, se formarán numerosos equipos de especialistas en accidente cerebrovascular, todos ellos con experiencia en la calificación confiable de la NIHSS (u otra herramienta estandarizada de evaluación del accidente cerebrovascular) y en la interpretación de los registros de TC de cabeza y cerebro en accidente cerebrovascular. La telemedicina también ofrece la oportunidad de realizar y transmitir, en caso de urgencia, la lectura de estudios con ultrasonido de los vasos cerebrales (dopplers de las carótidas y transcraneano) por parte de expertos.

La terapéutica del accidente cerebrovascular podría beneficiarse de las lecciones de reperfusión aprendidas en los ensayos llevados a cabo en infarto de miocardio. La activación y la agregación plaquetarias son importantes objetivos terapéuticos. Los receptores IIb/IIIa de la glucoproteína plaquetaria permiten la agregación plaquetaria a través de la unión y de la conexión de las plaquetas por medio de moléculas de fibrinógeno. Estudios recientes sugieren que la reperfusión coronaria aumenta al combinar potentes inhibidores

de los receptores IIb/IIIa de la glucoproteína plaquetaria con fibrinolíticos exógenos.

Nuevos trombolíticos: La tenecteplasa (TNK-tPA)

Mejoramiento de la Selección de Pacientes y del Tratamiento con los Adelantos en el Diagnóstico por Imágenes de Enfermedades Cerebrales

Angiografía.TC / DWI / PWI

La tenecteplasa (TNK-tPA) y otros fármacos similares poseen propiedades farmacocinéticas que permitirán la administración del tratamiento por bolo único, lo cual ofrece módicas ventajas logísticas sobre la infusión continua. El tratamiento que combina vías de administración también es promisorio, particularmente si se suman las ventajas de la trombólisis intravenosa e intrarterial. Es necesario aclarar el papel preciso de nuevas modalidades de diagnóstico por imágenes como la resonancia magnética multimodal en el contexto general de evaluación y tratamiento de pacientes con accidente cerebrovascular isquémico.

Bibliografía

- Mohr JP: thrombolytic therapy for ischemic stroke. From Clinical trials to clinical practice. JAMA 2000;283:1189-1191.
- Albers GW, Bates VE, Clark WM, Bell R, Verro P, Harnilton SA: Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke. The Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) Study. JAMA 2000-283:1145-1150.
- Katzan IL, Furlan AJ, Lloyd LE, Frank JI, Harper DL, Hinchey JA, Hammel JP, Qu A, Sila CA: Use of tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke. The Cleveland area experience. JAMA 2000-283:1151-1158.
- National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. New Engl J Med 1995;333:1581-1587.
- The NINDS rt-PA Stroke Study Group: A systems approach to immediate evaluation and management of hyperacute stroke: Experience at 8 centers and implications for community practice and patient care. Stroke 1997-28:1530-1540.
- Tilley BC, Lyden PD, Brott TG, Lu M, Levine SR, Welch KMA, for the

NINDS rt-PA Stroke Study Group: Total quality improvement method for reduction of delays between emergency department admission and treatment of acute ischemic stroke. *Arch Neurol* 1997;54:1466-1474.

The NINDS t-PA Stroke Study Group: Intracerebral hemorrhage following intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. *Stroke* 1997;28:2109-2118.

The NINDS t-PA Stroke Study Group: Generalized efficacy of t-PA for acute stroke: Subgroup analysis of the NINDS t-PA Stroke Trial. *Stroke* 1997;28:2119-2125.

Fagan SC, Morgenstem LB, Pettita A, Ward RE, Tilley BC, Marler JR, Levine SR, Broderick JP, Kwiatkowski T, Frankel M, Brott T, Walker MD and the NINDS rt-PA Stroke Study Group: Cost-effective of tissue plasminogen activator for ischemic stroke. *Neurology* 1998;50:882-900.

Levine SR, Gorman MJ: "Telestroke": The application of telemedicine for stroke. *Stroke* 1999;30:464-469.

Tanne D, Bates VE, Verro P, Kasner SE, Binder JR, Patel SC, Mansbach HH, Daley S, Schultz LR, Karanja PN, Scott P, Dayno JM, Vereckey-Porter K, Benesch C, Book D, Coplin WM, Dulli D, Levine SR; and the t-PA Stroke Survey Group: Initial clinical experience

with IV tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: A multicenter survey. *Neurology* 1999;53:424-427.

Kwiatkowski TG, Libman RB, Frankel M, Tilley BC, Morgenstem LB, Lu M, Broderick JP, Lewandowski CA, Marler JR, Levine SR, Brott T, for the NINDS rt-PA Stroke Study Group: Effects of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke at one year. *New Engl J Med* 1999;340:1781-7.

Grotta JC, Chiu D, Lu M, Patel S, Levine SR, Tilley BC, Brott TG, Clarke EC Jr., Lyden PD, Kothari R, Frankel M, Lewandowski CA, Libman R, Kwiatkowski T, Broderick JP, Marler JR, Corrigan J, Huff S, Mitsias P, Talati S, Tanne D, and the NINDS rt-PA Stroke Trial Study Group: Agreement and variability in the interpretation of early CT changes in stroke patients qualifying for intravenous rtPA therapy. *Stroke* 1999;30:1528-1533.

Lewandowski CA, Frankel M, Broderick J, Tornsick TA, Broderick J, Frey J, Clark W, Starkrnan S, Grotta J, Spilker J, Khoury J, Brott T, and the EMS Bridging Trial Investigators: Combined intravenous and intra-arterial rt-PA versus intra-arterial therapy of acute ischemic stroke: Emergency Management of Stroke (EMS) Bridging Trial. *Stroke* 1999;30:2598-2605.

Clark WM, Wissmna S, Albers GW, Jhamandas J-H, Madden KP, Hamilton S, for the ATLANTIS Study Investigators: Recombinant

tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: A randomized controlled trial. JAMA 1999;282:2019-2026.

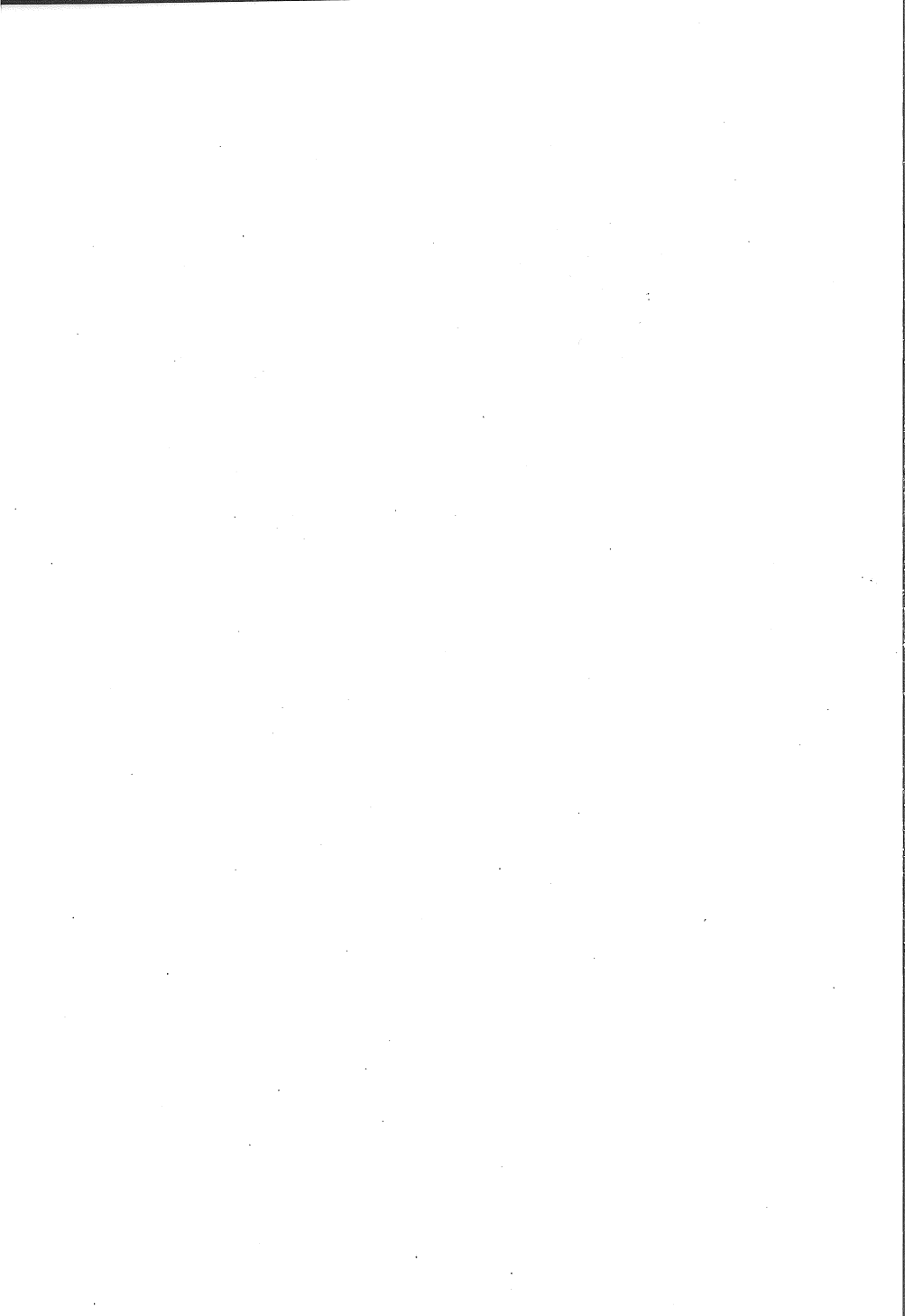
Tanne D, Gorinan M, Bates VE, Kasner SE, Scott P, Verro P, Binder JR, Dayno JM, Schultz LR, Levine SR, and the tPA Stroke Survey Group: Intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in patients aged 80 years and over. Stroke 2000;31: 370-375.

Marler JR, Tilley BC, Lu M, Brott T, Lyden PD, Grotta JC, Broderick JP, Levine SR, Frankel M, Horowitz SH, Haley EC Jr, Kwiatkowski TP, and the NINDS rt-PA Stroke Study Group: Early stroke treatment associated with better outcome: The NINDS t-PA Stroke Study. Neurology, submitted for publication.

Adams HP, Brott TG, Furlan AJ, et al: Guidelines for thrombolytic therapy for acute stroke: A supplement to the guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. Circulation 1996; 94:1167-1174.

National Institute of Neurological Disorders and Stroke, Proceedings of a National Symposium on Rapid Identification and Treatment of Acute Stroke, Marler JR, Winters Jones P, Emr P, eds. Bethesda, Maryland-, National Institutes of Health, August 1997, NIH Publication No. 97-4239.

urlan A, Higashida R, Wechsler L, et al: Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke: the PROACT II Study: a randomized controlled trial. JAMA 1999; 282:2003-2011.

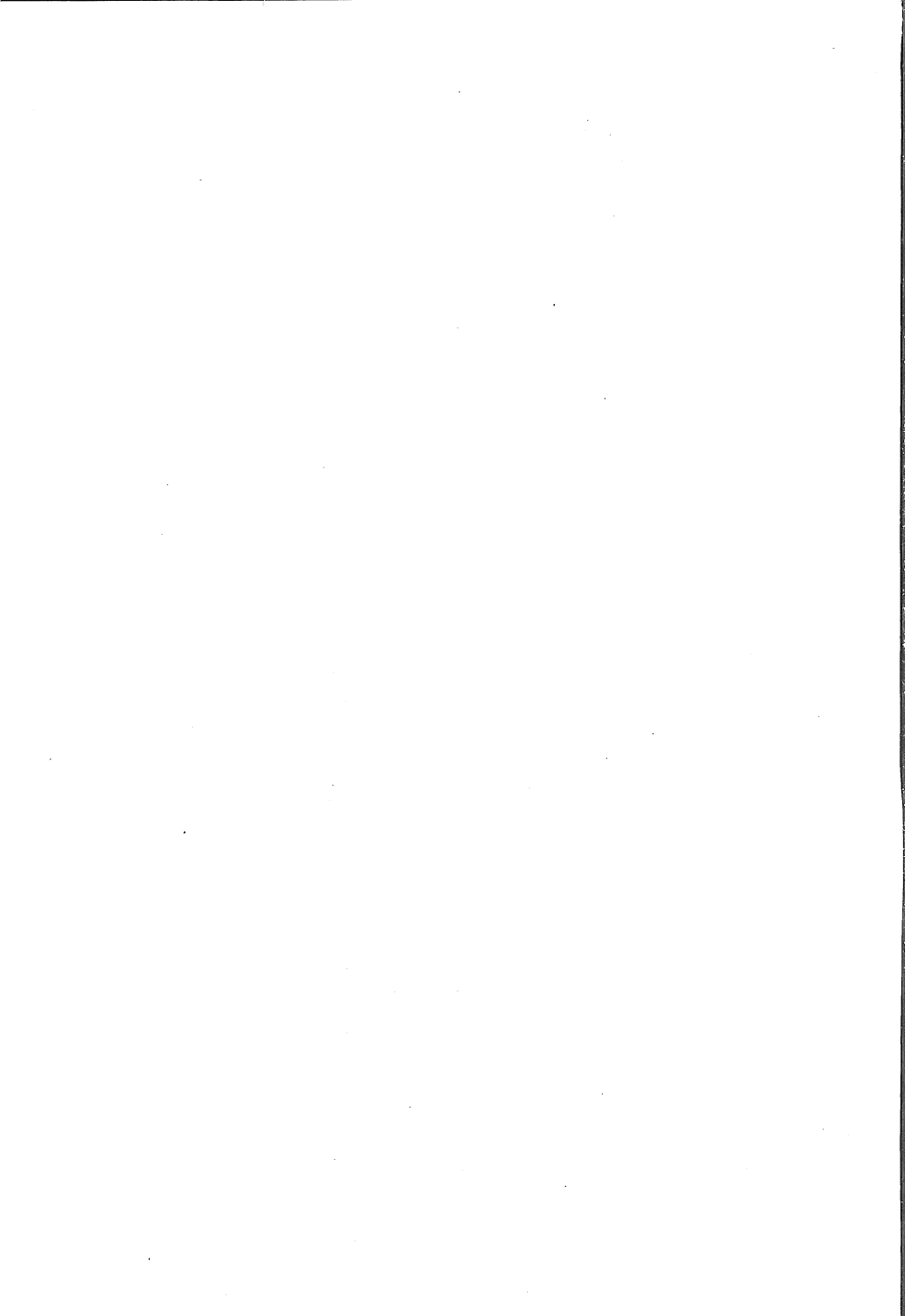




Dr. Frits R. Rosendaal

Incidencia de los anticonceptivos orales y de la terapia de reemplazo hormonal en la trombosis vascular

Dr. Frits R. Rosendaal



Anticonceptivos orales

La mayor parte de los anticonceptivos orales contienen un estrógeno y una progesterona (Tabla 1). En la mayoría de los anticonceptivos orales que se utilizan, estos dos componentes están presentes en una misma pastilla (anticonceptivos monofásicos), y la mujer toma la misma combinación durante tres semanas, seguidas de una semana donde se interrumpen las tomas, durante la cual se produce un sangrado por supresión. Los anticonceptivos actúan inhibiendo la ovulación a través de la acción combinada de la progesterona y, en menor medida, del estrógeno. En los anticonceptivos combinados bifásicos y trifásicos, el contenido de hormonas de las píldoras va variando a lo largo del ciclo, con más estrógenos en la primera fase del ciclo, y más progesteronas en la segunda fase. Algunos anticonceptivos sólo contienen progesterona, y se los utiliza principalmente en los casos en que están contraindicados los estrógenos; estos provocan una mayor incidencia

de oligometrorragia y de sangrado perióvulatorio, lo cual trae aparejado un menor cumplimiento de las tomas. La mayoría de los anticonceptivos orales tienen una tasa de ineficacia del uno por ciento con un cumplimiento total.

Los esteroides sexuales naturales son inactivos cuando se los administra por vía oral. Por lo tanto, las primeras investigaciones que se llevaron a cabo en la década de 1930 se centraron en la fabricación de hormonas levemente modificadas que se pudieran administrar por vía oral. Agregando un grupo etinil en la posición 17 del estradiol se logró un potente estrógeno oral, el etinilestradiol, el cual luego fue utilizado en los anticonceptivos orales. El mestranol es el 3-metiléter del etinilestradiol, el cual se metaboliza rápidamente y se convierte en etinilestradiol, y también ha sido utilizado en los anticonceptivos orales.

Las progesteronas que son activas cuando se las administra por vía oral en la mayoría de los casos están hechas a base de un derivado sintético de la testosterona, la etisterona. Las progesteronas de esta clase, que son todas las que se utilizan actualmente en los anticonceptivos orales, se denominan 19-nortesteronas. No existe ningún sistema de clasificación formal para las progesteronas y por lo general se las agrupa en "generaciones" según la fecha en que se las fabricó por primera vez. La primera generación de progesteronas comprende la noretisterona, el noretinodrel, el linestrenol y el etinodiolacetato. La segunda generación comprende el norgestrel, el levonorgestrel y la norgestrona. La tercera generación está conformada por el desogestrel, el gestodeno y el norgestimato.

El primer estudio sobre el uso de anticonceptivos orales en humanos se llevó a cabo en 1956, y en 1959 se aprobó su uso como método de control de la natalidad, lo cual fue el corolario de 40 años de investigación que comenzaron con los experimentos de trasplantes de ovarios en animales que se realizaron en 1921 en Innsbruck. Con el transcurso del tiempo, la composición de los anticonceptivos fue variando en lo que se refiere a la dosis de estrógeno y al tipo de progesterona utilizada. El Enovid, el primer anticonceptivo oral de los Estados Unidos, contenía 150 μg de mestranol. A través de los años, la dosis de estrógeno, que en un principio era de 100-150 μg , se redujo a 50 μg , y luego a 30-35 μg , mientras que algunos de los anticonceptivos orales que en este momento se encuentran a la venta contienen sólo 20 μg de etinilestradiol. En lo que se refiere a la progesterona de los anticonceptivos orales combinados, las modificaciones que se fueron realizando a través del tiempo estuvieron relacionadas con la composición química de la progesterona más que con su dosis. Mientras que los primeros anticonceptivos orales contenían una progesterona de primera generación, la segunda generación se utilizó durante toda la década de 1970, y la tercera generación de progesteronas se comenzó a usar a partir de mediados de la década de 1980 (los nuevos anticonceptivos orales fueron saliendo al mercado en distintos países y en distintos momentos, p. ej., los anticonceptivos orales que contenían una progesterona de tercera generación ya habían captado la mayor parte del mercado del sur de Europa, mientras que en Estados Unidos acababan de ser lanzados).

En este momento existen en el mundo más de 100 millones de mujeres que utilizan anticonceptivos orales. Al tener un uso tan difundido entre mujeres jóvenes, y por lo general sanas, cualquier efecto nocivo, por poco frecuente que sea, podría afectar a una gran cantidad de mujeres, a una edad en la que es poco común que padezcan enfermedades graves. Los anticonceptivos orales tienen efectos colaterales serios a nivel cardiovascular ya que provocan efectos trombóticos, entre ellos, trombosis venosa, infarto de miocardio y accidentes cerebrovasculares.

Los anticonceptivos orales y la trombosis venosa

Uno de los primeros estudios comparativos se basó en la información recabada por el Royal College of General Practitioners (Colegio Real de Médicos Clínicos) del Reino Unido. A partir de una comparación entre los pacientes y los controles sanos (estudio de casos y controles), en 1967 se llegó a la conclusión de que las mujeres que utilizaban anticonceptivos orales tenían un riesgo de desarrollar trombosis venosa 3 veces mayor que las mujeres que no los utilizaban. Esto fue confirmado por otros estudios realizados en el Reino Unido y en los Estados Unidos, en los cuales las estimaciones del riesgo relativo fueron de entre 4 y 11. En la década de 1970, se llevaron a cabo grandes estudios de seguimiento prospectivos que corroboraron estos resultados. Si se combinan todos los estudios realizados hasta la década de 1990, el valor de riesgo de las mujeres

que utilizan estos anticonceptivos es tres veces mayor que el de las mujeres que no los utilizan. Estos estudios también demostraron que los anticonceptivos orales provocaban un efecto inmediato: el riesgo no aumentaba conforme aumentaba la duración de su uso, y desaparecía tan pronto como se suspendía la administración.

En los estudios recientes, llevados a cabo en la década de 1990, se observó un riesgo de 2 a 6 veces mayor de trombosis venosa en las mujeres que utilizaban anticonceptivos orales. En un estudio realizado en Holanda, se calculó que el riesgo absoluto para las mujeres que no utilizaban este método era de 0,8 de cada 10.000 al año, y para las mujeres que sí los utilizaban era de 3,0 por cada 10.000 al año. En un estudio realizado en el Reino Unido, se observó un riesgo anual similar, 2,0 de cada 10.000 mujeres que utilizaban anticonceptivos orales. Estas cifras indican un bajo riesgo absoluto, es decir, varios miles de mujeres tendrían que abstenerse de utilizar anticonceptivos orales para impedir un caso de trombosis por año ("numbers-needed-to-treat" ("número necesario a tratar"), o NNT). En vista de que los anticonceptivos orales son la forma de anticoncepción reversible más confiable, hay quienes argumentan que dicha política podría dar lugar a un aumento de los eventos de trombosis venosa a partir del aumento de los embarazos no deseados. No obstante ello, dado lo difundido de su uso, los anticonceptivos orales son responsables de una gran cantidad, si no de la mayor parte, de los casos de trombosis venosa entre las mujeres jóvenes.

Efecto de la reducción de la dosis de estrógeno

Los primeros anticonceptivos orales contenían dosis de 100-150 µg de mestranol o etinilestradiol, las cuales con el tiempo se redujeron a 50 µg, y luego a 30µg, y en algunas de las marcas más nuevas a 20 µg de etinilestradiol. Uno de los objetivos de esta reducción de la dosis fue hacer descender el riesgo de trombosis. Sin embargo, cuando observamos los valores de riesgo estimados en los estudios que fueron publicados entre la década de 1960 y la década de 1990, dicha reducción del riesgo no estaría presente. En varias comparaciones directas, se observó un descenso del riesgo con la reducción de la dosis de estrógeno. En los estudios más recientes de los antes mencionados, se observó un riesgo 10 veces mayor para las mujeres que utilizaban anticonceptivos orales que contenían más de 50 µg de etinilestradiol, y un riesgo 4 veces mayor en el caso de los anticonceptivos orales que contenían menos de 50 µg de etinilestradiol. Hubo varios estudios donde no se comprobó un descenso del riesgo a partir de la reducción de las dosis de estrógenos: en el Leiden Thrombophilia Study (Estudio de Trombofilia de Leiden) no se observó diferencia alguna a partir de la comparación directa de los anticonceptivos orales que contenían 50 µg ó 30 µg de etinilestradiol y la misma dosis de progestina (levonorgestrel) (Tabla 2). No existen datos acerca de los anticonceptivos orales que contienen 20 µg de etinilestradiol. En un importante estudio que se llevó a cabo en los Países Bajos no se observó diferencia alguna entre los anticonceptivos orales con 50 µg de etinilestradiol y los que

contenían 30 µg de etinilestradiol en lo que a riesgo de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular se refiere.

En resumen, no es improbable que el riesgo de trombosis haya descendido como consecuencia de la reducción de la dosis de etinilestradiol, que en los primeros anticonceptivos era de 100 µg y en los anticonceptivos orales modernos es de 50 µg o incluso inferior. No obstante, no existen pruebas concluyentes de que el riesgo fuera a descender aún más si se siguiera reduciendo la dosis.

Efectos de la variación del contenido de progesterona

Si bien hace varias décadas que se sabe que los estrógenos están asociados al riesgo de trombosis, siempre se pensó que las progestinas que formaban parte de la composición de los anticonceptivos orales no incidían en absoluto en dicho riesgo. No obstante, en 1995 se publicaron simultáneamente tres estudios en los que se había determinado que la incidencia de trombosis era mayor entre las mujeres que utilizaban los anticonceptivos orales que contenían las progestinas más recientes, es decir, el desogestrel y el gestodeno (también conocidos como progestinas de tercera generación). La mayor parte de los estudios que se realizaron con posterioridad confirmaron estas conclusiones. En un reciente metanálisis, donde se combinaron los datos recabados en todos los estudios, se determinó un aumento total de 1,7 veces del riesgo de trombosis entre las mujeres que usaban la tercera generación de anticonceptivos orales, respec-

to de las mujeres que utilizaban los de segunda generación. Lo interesante de esto es que el riesgo relativo es claramente superior en los estudios que fueron financiados por organismos públicos, pero no en los estudios auspiciados por laboratorios farmacéuticos que fabrican anticonceptivos de tercera generación.

En la controversia que se generó tras la publicación de los estudios originales, se planteó que esta diferencia podría deberse a un sesgo. A través de una cuidadosa evaluación y un nuevo análisis de los estudios originales, así como también a través de nuevos estudios y una observación abarcativa del metanálisis, se llegó a la conclusión de que estos valores de riesgo más elevados no podían deberse a un sesgo. Se formó una comisión de expertos a pedido de la Organización Mundial de la Salud, y ésta determinó que la tercera generación de anticonceptivos entrañaban un mayor riesgo de trombosis venosa. En el año 2001, el organismo europeo encargado de la aprobación de los fármacos (EMEA/CPMP) se expidió a favor de realizar una modificación de los rótulos de los anticonceptivos de tercera generación, para que en éstos se advierta a los médicos acerca de este mayor riesgo y se los inste a no prescribir anticonceptivos de tercera generación a las mujeres que utilicen este método por primera vez.

Fue importante el aval que brindó en relación con los hallazgos epidemiológicos un estudio bioquímico que se llevó a cabo en 1997 en el que se demostró que el plasma de las mujeres que utilizaban anticonceptivos de tercera generación presentaba tendencia a estados protrombóticos, tal como se determinó posteriormente con

una nueva prueba. Esta prueba mide la sensibilidad a la proteína C activada (APC) pero, a diferencia del test estándar para determinar la resistencia a la APC, el cual se basa en el tiempo parcial de tromboplastina (aPTT), esta prueba se basa en la activación de los mecanismos de coagulación por el factor tisular a través de la vía extrínseca. En esta prueba se cuantifica el potencial de trombina endógena (ETP), entendiéndose por tal a la integral de la concentración de trombina libre en tiempo, que por lo general deriva de los niveles residuales de actividad amidolítica ($\alpha 2M-IIa$), determinados en presencia y en ausencia de la proteína C activada agregada, lo cual da el coeficiente de sensibilidad a la APC. Este test de resistencia a la APC demostró tener la sensibilidad necesaria para detectar el factor V de Leiden, pero fue mucho más sensible a los factores exógenos que el test de resistencia a la APC basado en el APTT. En el test de resistencia a la APC basado en ETP, el uso de anticonceptivos orales de tercera generación generó anomalías protrombóticas similares a las observadas con el factor V de Leiden heterocigoto. Este resultado fue confirmado por un estudio cruzado aleatorizado de los anticonceptivos orales de segunda y tercera generación. En el caso de los factores procoagulantes, anticoagulantes y fibrinolíticos se observaron efectos diferenciales. Los principales efectos fueron una resistencia a la APC más pronunciada en el test de resistencia a la APC basado en ETP, un importante aumento de los niveles de factor VII, un brusco de los niveles de proteína S total y libre. Todos estos son cambios que pueden generar un aumento del riesgo de trombosis.

Otros factores de riesgo y el uso de anticonceptivos orales

A los fines clínicos, es importante evaluar si para algunas mujeres implica más riesgos de trombosis que para otras el uso de anticonceptivos orales. En el caso de la trombosis venosa, los factores de riesgo que han de ser tomados en cuenta son, entre otros, los antecedentes personales o familiares de trombosis venosa y las anomalías protrombóticas, es decir, factor V de Leiden, protrombina 20210A, y deficiencias de proteína C, proteína S o antitrombina.

El principal factor de predicción de eventos trombóticos son los antecedentes personales de trombosis. En la mayoría de los estudios, la tasa de recurrencia luego de tres meses de tratamiento con anticoagulantes es del 2% al 5% por año. Hasta el momento no se sabe con certeza si la tasa de recurrencia es más alta para los individuos con problemas de coagulación. Por lo general, al primer episodio de trombosis se suspende la administración de los anticonceptivos orales, y, por lo tanto, no existen datos en firme sobre el riesgo de recurrencia ante el uso continuo.

En las familias con deficiencias de proteína C, proteína S y antitrombina, el riesgo de padecer un primer episodio de trombosis sería mayor en las mujeres que presentan alguna de estas anomalías y utilizan anticonceptivos orales, siendo muy alto el riesgo en el caso de las mujeres con deficiencia de antitrombina. Entre los parientes de los pacientes no había sido sometidos a la selección y que presentan una de estas deficiencias, el uso de anticonceptivos orales provocó un aumento aun mayor del riesgo protrombótico, el

cual fue de 6 a 8 veces mayor. Si bien las deficiencias de anticoagulantes naturales son poco frecuentes (1:5000 a 1:250), el factor V de Leiden y la protrombina 20210A están presentes en el 2-7 por ciento de la mayoría de las poblaciones caucásicas. Las portadoras del factor V de Leiden que utilizan anticonceptivos orales tienen un riesgo de desarrollar trombosis de 20 a 30 veces mayor (Tabla 3). La protrombina 20210A es un factor de riesgo de trombosis menor, ya que aumenta de 2 a 3 veces este riesgo. No obstante, cuando se combina con el uso de anticonceptivos orales, el riesgo es mayor, 16 veces más alto que el de las mujeres que no son portadoras y no utilizan anticonceptivos orales.

Los niveles altos de factor VIII son un factor de riesgo bastante importante y frecuente en el caso de la trombosis venosa. No se observó efecto sinérgico alguno cuando estos se combinan con anticonceptivos orales, es decir, la combinación de niveles altos de factor VIII y del uso de anticonceptivos orales no provocó un riesgo mayor que la suma de los efectos de cada uno de ellos. Lo mismo sucede en el caso de la combinación entre los anticonceptivos orales y niveles elevados de factor V, factor IX, factor X o factor XI.

Los anticonceptivos orales y el riesgo de enfermedades arteriales

El primer informe sobre la relación entre el uso de anticonceptivos orales y el infarto de miocardio fue publicado en 1963, el que

trataba sobre la relación entre el uso de anticonceptivos orales y los accidentes cerebrovasculares isquémicos en 1968, y el que trataba sobre la relación entre el uso de anticonceptivos orales y los accidentes cerebrovasculares hemorrágicos en 1973. La relación con las enfermedades arteriales se confirmó a través de una serie de estudios. Recientemente, el estudio multicéntrico realizado por la Organización Mundial de la Salud indicó que existe un riesgo 5 veces mayor de infarto de miocardio con los anticonceptivos orales que se utilizan actualmente, así como también un riesgo 3 veces mayor de padecer un accidente cerebrovascular isquémico, y un riesgo de 1,5 a 2 veces mayor de sufrir un accidente cerebrovascular hemorrágico. Se demostró en repetidas ocasiones que el riesgo de sufrir un infarto de miocardio es especialmente alto entre las mujeres que usan anticonceptivos orales y que además son fumadoras o tienen hipertensión. Entre las mujeres que no tienen ninguno de los principales factores de riesgo cardiovascular, el riesgo de padecer un infarto de miocardio es muy bajo.

A través de los años se ha ido reduciendo la dosis de estrógeno y se ha ido cambiando el tipo de progesterona utilizada, básicamente con el fin de reducir el riesgo de enfermedades arteriales entre las mujeres que utilizan anticonceptivos orales. No queda claro si el menor riesgo de infarto de miocardio asociado con el uso de anticonceptivos orales que se observó en varios de los últimos estudios es consecuencia del descenso de la dosis de estrógeno o de una prescripción selectiva a mujeres sin factores de riesgo cardiovascular. El estudio de la OMS, en el cual se demostró la gran inci-

dencia que tiene la selecci3n de pacientes basada en la tensi3n arterial, indica que este factor desempeña un importante papel.

Los anticonceptivos que contienen desogestrel o gestodeno, dos progestinas de tercera generaci3n, ejercen un efecto favorable en el perfil de lípidos, con un leve aumento del HDL. Hubo varios estudios pequeños que arrojaron resultados contrapuestos respecto de si el riesgo de infarto de miocardio es menor con estos anticonceptivos. En dos importantes estudios que se llevaron a cabo recientemente para determinar la relaci3n entre el infarto de miocardio en las mujeres jóvenes y el uso de anticonceptivos orales, uno en el Reino Unido (MICA) y otro en los Países Bajos (RATIO), no se pudo demostrar que los anticonceptivos de tercera generaci3n fueran beneficiosos en este sentido. Las anomalías protrombóticas, las cuales desempeñan un importante papel en la etiología de la trombosis venosa, a lo sumo sólo provocan un leve incremento del riesgo de infarto de miocardio, y sólo en las mujeres que tienen importantes factores de riesgo cardiovasculares, en especial el tabaquismo. Por lo que se determinó en estos estudios, el uso de anticonceptivos en las mujeres que presentan estas mutaciones no entraña un mayor riesgo de infarto de miocardio.

Terapia de Reemplazo Hormonal (HRT)

En las últimas décadas se ha difundido mucho el uso del tratamiento de sustituci3n hormonal en las mujeres postmenopáusicas.

El reemplazo hormonal, además de aliviar las molestias que provoca la menopausia, se indica para reducir el avance de la osteoporosis y el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Varios estudios de observación indicaron importantísimos beneficios a nivel cardiovascular, es decir, la reducción a la mitad del riesgo de eventos o muertes de origen cardiovascular. Dado que las mujeres que recibían un tratamiento de reemplazo hormonal por lo general tenían un perfil de riesgo cardiovascular mejor que las mujeres que no recibían este tratamiento, una de las posibles explicaciones de los beneficios que aparentemente brindaría esta terapia es un sesgo en la selección de la población de estudio. En vista de ello, ya se realizaron varios estudios aleatorizados y otros tantos se encuentran en curso.

Contenido y tipos de HRT

La mayoría de la medicación que se administra hoy en día en estos tratamientos contienen un estrógeno y una progestina, ya que se demostró que el tratamiento con estrógenos exclusivamente aumentaba el riesgo de padecer cáncer de endometrio. Los tratamientos hormonales basados sólo en estrógenos se siguen utilizando en las mujeres a las que se les ha extirpado el útero. Los estrógenos conjugados que se utilizan en los tratamientos orales se extraen de la orina de yeguas preñadas; la progestina que por lo general se utiliza es el acetato de medroxiprogesterona. El estradiol

micronizado se puede administrar en comprimidos o por vía transdérmica (parches), percutánea (geles) o subcutánea ("pellets").

La terapia de reemplazo hormonal y el riesgo de trombosis venosa

Una serie de estudios realizados de 1996 en adelante demostraron que las mujeres que recibían un tratamiento de reemplazo hormonal tenían un riesgo de 2 a 4 veces mayor de desarrollar una trombosis venosa. Cuando más alto es el riesgo de trombosis es en el primer año de uso. Tanto la administración oral como la administración por vía transdérmica a través de parches aumentan el riesgo de trombosis, y se ha detectado una relación con la trombosis tanto en el caso de los estrógenos conjugados y del estradiol.

Terapia de reemplazo hormonal y trombosis arterial

Los efectos benéficos de la administración de hormonas a mujeres postmenopáusicas que se detectaron en los estudios de observación no han sido confirmados por ninguno de los dos estudios aleatorizados que se han llevado a cabo hasta la fecha. En uno de los estudios, del cual participaron mujeres con antecedentes personales de enfermedades coronarias, no se observó beneficio alguno del tratamiento de reemplazo hormonal respecto del placebo du-

rante los cinco años que duró el seguimiento, mientras que sí se observó un aumento de la cantidad de casos de trombosis venosa. Los análisis post-hoc indicaron que los eventos arteriales se concentraron en el primer año, con un riesgo menor en el grupo que recibió el tratamiento activo que en el grupo tratado con placebo en el cuarto y el quinto año. El otro estudio controlado con placebo es un estudio que se encuentra en curso y del cual están participando casi 30.000 mujeres sin antecedentes personales de esta enfermedad. Durante los dos primeros años del período de seguimiento de este estudio se produjo una gran cantidad de casos tanto de infarto de miocardio como de trombosis venosa en el grupo bajo tratamiento.

Efectos de los demás factores de riesgo

Se llevó a cabo un estudio aleatorizado de terapia de reemplazo hormonal en mujeres con antecedentes personales de trombosis venosa profunda. Este estudio fue interrumpido en forma prematura; en él se observó una alta tasa de recurrencia del 8,5 por ciento anual en el grupo bajo tratamiento, mientras que en el grupo tratado con placebo dicha tasa fue de sólo el 1, 1 por ciento.

Este mayor riesgo de trombosis venosa durante el primer año indica que, en el caso de la terapia de reemplazo hormonal, así como también de los anticonceptivos orales, hay algunas mujeres que tienen un riesgo mayor, probablemente debido a anomalías pro-

trombóticas. En el estudio controlado que se realizó en Oxford, se observó un alto riesgo entre las mujeres que eran resistentes a la APC y recibían un tratamiento de reemplazo hormonal. En un análisis genético que se realizó con posterioridad, se confirmó que la resistencia a la APC que presentaban estas mujeres se debía a que eran portadoras del factor V de Leiden. Mientras que el factor V de Leiden solo hizo que el riesgo se cuadruplicara, y el tratamiento de reemplazo hormonal solo lo triplicó, la combinación hizo que este riesgo fuera 15 veces mayor. En la Tabla 3 se pueden observar cómo incide el factor V de Leiden en el riesgo de trombosis venosa cuando se combina con el uso de anticonceptivos orales o una terapia de reemplazo hormonal.

En lo que a las enfermedades arteriales se refiere, este mayor riesgo en el primer año de los estudios aleatorizados sugiere una predisposición genética similar en algunas mujeres. También están las pruebas aportadas por un estudio donde se determinó que en las mujeres que tenían la protrombina 20210A el uso de hormonas incrementaba el riesgo de sufrir un infarto de miocardio, en especial entre las mujeres hipertensas, con un riesgo 11 veces mayor.

Implicancias clínicas

Si bien apenas se está empezando a conocer muchos de los aspectos de los riesgos trombóticos asociados con las hormonas femeninas, hay algunas implicancias clínicas que son evidentes. En pri-

mer lugar, al elegir el método anticonceptivo, se debe tener en cuenta si la mujer tiene antecedentes personales de trombosis. Una de las formas de limitar el riesgo de padecer una trombosis es considerar otros métodos anticonceptivos en el caso de las mujeres con antecedentes personales o familiares de trombosis, un sobrepeso importante, e importantes factores de riesgo cardiovasculares. Lo más indicado en estos casos sería un anticonceptivo con 30 µg de etinilestradiol, pero existe poca información que avale el uso de anticonceptivos orales con una dosis más baja de estrógeno. No se aconseja usar anticonceptivos orales que contengan progesteronas de tercera generación, es decir, desogestrel o gestodeno, ya que los mismos aumentan el riesgo de trombosis venosa. Los anticonceptivos orales no deben ser administrados a mujeres mayores de 35 años de edad, en especial si son fumadoras, ya que los mismos aumentan el riesgo de padecer una enfermedad arterial. El análisis indiscriminado para detectar mutaciones protrombóticas antes de prescribir anticonceptivos orales probablemente no presente una buena relación costo-eficacia y ni siquiera tenga un saldo positivo a nivel riesgo-beneficio. No queda claro en la actualidad si, ante la presencia de antecedentes familiares, conviene realizar los análisis en lugar de elegir otro método anticonceptivo en todos estos casos.

Los datos más confiables que se recabaron hasta el momento no avalan un beneficio cardiovascular en el caso del tratamiento de reemplazo hormonal a mujeres postmenopáusicas. La vía de administración (oral o transdérmica) no incide sustancialmente en el riesgo de efectos colaterales. Por ende, no se debe prescribir una te-

rapia de reemplazo hormonal para la prevención de las enfermedades cardiovasculares, y su principal indicación debe ser como tratamiento breve para aliviar los síntomas menopáusicos. La terapia de reemplazo hormonal está contraindicada en mujeres con antecedentes personales o familiares de trombosis venosas.

Tabla 1. Anticonceptivos orales: dosis y contenido

—estrógeno

- mestranol (150-100 µg)
- etinilestradiol (100-50-30-20 µg)

—progesterona

- 1ra. generación: linestrenol, noretisterona, noretinodrel
 - 2da. generación: norgestrel, levonorgestrel, norgestrienona
 - 3ra. generación: desogestrel, gestodeno
-

Tabla 2. Riesgo de trombosis venosa y dosis de estrógeno de los anticonceptivos orales

Autor (año)	Dosis de estrógeno	Riesgo relativo ¹
Stolley (1975)	< 100 µg	1,8
	> 100 µg	2,1
RCGP (1978)	< 50	4,3
	50-100 µg	3,9
	> 100 µg	4,5
Gerstman (1991)	< 50 µg	4,2
	50 µg	7,0
	> 50 µg	10,0
Bloemenkamp (1995)	30 g	3,8
	50 µg	3,4

1. Riesgo respecto de las mujeres que no utilizan este método

Tabla 3. Factor V de Leiden, hormonas exógenas y riesgo de trombosis venosa

Factor V de Leiden	Anticonceptivos orales	Riesgo relativo	Intervalo de confianza del 95%
-	-	1	
-	+	3,7	2,2 a 6,3
+	-	6,9	1,8 a 28,3
+	+	34,7	7,4 a 224

Factor V de Leiden	Reemplazo hormonal	Riesgo relativo	Intervalo de confianza del 95%
-	-	1	
-	+	3,2	1,7 a 6,0
+	-	3,9	1,3 a 11,2
+	+	15,5	3,1 a 76,7

En esta tabla constan los valores de riesgo de trombosis para las portadoras del factor V de Leiden que utilizan anticonceptivos orales, un tratamiento de reemplazo hormonal o ambos, respecto de las mujeres que no son portadoras de dicho factor y que no utilizan ninguno de estos métodos hormonales.

Lecturas sugeridas:

1. Bloemenkamp KWM, Rosendaal FIZ, Helmerhorst FM, Büller HR, Vandenbroucke JP: Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third- generation progestagen ("Incremento del riesgo de trombosis venosa profunda asociada con el uso de anticonceptivos orales de tercera generación que contienen prostágeno provocado por la mutación del factor V de Leiden"). *Lancet* 1995;346:1593-1596.
2. Douketis JD, Gordon M, Johnston M, Julian JA, Adachi JR, Ginsberg JS: The effects of hormone replacement therapy on thrombin generation, fibrinolysis inhibition, and resistance to activated protein C: prospective cohort study and review of literature ("Efectos de la terapia de reemplazo hormonal en la producción de trombina, la inhibición de la fibrinólisis, y la resistencia a la proteína C activada: estudio cohorte prospectivo y reseña bibliográfica"). *Thromb Res* 2000;99:25-34.
3. Dunn N, Thorogood M, Faragher B, de Caestecker L, MacDonald TM, McCollum C, Thomas S, Mann R: Oral contraceptives and myocardial infarction: results of the MICA case-control study ("Los anticonceptivos orales y el infarto de miocardio: resultados del estudio controlado MICA). *British Medical Journal*. 1999;318:1579-1584.

4. Farley TMM, Meirik O, Collins J: Cardiovascular disease and combined oral contraceptives: reviewing the evidence and balancing the risks ("Las enfermedades cardiovasculares y los anticonceptivos orales combinados: reseña de los resultados y ponderación de los riesgos"). Hum Reprod Update 1999;5: 721-735.
5. Rosendaal FR, Vessey M, Runiley A, Daly E, Woodward M, Hehnerhorst FM, Lowe GDO: Hormonal replacement therapy, prothrombotic mutations and the risk of venous thrombosis ("Terapia de reemplazo hormonal, mutaciones protrombóticas y riesgo de trombosis venosa"). Br J Haematol 2001; (de próxima aparición).
6. Stadel BV: Oral contraceptives and cardiovascular disease ("Los anticonceptivos orales y las enfermedades cardiovasculares") (primera parte). N Engl J Med 1981; 305:612-618.
7. Stadel BV: Oral contraceptives and cardiovascular disease ("Los anticonceptivos orales y las enfermedades cardiovasculares") (segunda y última parte) N Engl J Med 1981; 305:672-677.
8. Vandenbroucke JP, Helmerhorst FM, Bloemenkamp KWM, Rosendaal FR: Third-generation oral contraceptive and deep venous thrombosis: from epidemiologic controversy to new insight in coagulation (Los anticonceptivos orales de tercera

generación y la trombosis venosa profunda: de la controversia epidemiológica a una nueva perspectiva de la coagulación").

Am J Obstet Gynecol 1997;177:887-891.

9. Vandenbroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KW, Middeldorp S, Helmerhorst FM, Bouma BN, Rosendaal FR: Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis ("Los anticonceptivos orales y el riesgo de trombosis venosa"). N Engl J Med 2001; 344: 1527-1535.

10. World Health Organization: Cardiovascular disease and use of oral contraceptives ("Organización Mundial de la Salud: las enfermedades cardiovasculares y el uso de anticonceptivos orales"). WHO Bulletin OMS 1989; 67:417-423.

FUNDACIÓN
Alberto J.
ROEMMERS



Enfermedad Vascular **Trombótica**

