



CAPÍTULO 11

Terapéutica antiagregante plaquetaria y tratamiento anticoagulante

A. Cases y G. Escolar

Prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC)

- Los pacientes con ERC además del elevado riesgo cardiovascular asociado a su condición, presentan con frecuencia hipertensión, dislipemia y/o diabetes asociadas. La aspirina está indicada en la prevención primaria de accidentes isquémicos en pacientes con niveles de creatinina > 1,3 mg/dl o en pacientes diabéticos con micro-macroalbuminuria (Nivel de evidencia B).
- En pacientes en hemodiálisis la terapia antiplaquetaria reduce el riesgo de aparición de eventos vasculares graves (Nivel de evidencia C), aunque probablemente a costa de un aumento del riesgo de sangrado. No se dispone de estudios prospectivos que permitan evaluar el riesgo-beneficio del tratamiento antiagregante en estos pacientes.
- No hay datos disponibles en pacientes en diálisis peritoneal o en trasplantados renales, aunque deberían ser considerados pacientes de alto riesgo y tributarios de tratamiento antiagregante (Nivel de evidencia C).
- El beneficio del tratamiento antiagregante se ha demostrado en pacientes no renales con buen control de la hipertensión arterial (HTA), por lo que debe conseguirse un buen control de la presión arterial (PA) en pacientes con ERC que reciban tratamiento antiagregante.

Prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular

- La administración de aspirina a dosis entre 75-100 mg es útil en la prevención secundaria del infarto de miocardio y de las complicaciones isquémicas en pacientes con insuficiencia renal crónica y en hemodiálisis (Nivel de evidencia C). Los datos disponibles en pacientes en diálisis peritoneal o trasplante renal son limitados, aunque deberían recibir tratamiento antiagregante como el resto de pacientes (Nivel de evidencia C).
- En pacientes con enfermedad arterial periférica no renales el tratamiento antiagregante reduce el riesgo de eventos cardiovasculares. Aunque no disponemos de información suficiente en pacientes renales es, asimismo, aconsejable el tratamiento antiagregante (Nivel de evidencia C).
- Dosis de aspirina diarias entre 75 y 325 mg (100-300 mg en nuestro país), solas o asociadas a dipiridamol o a tienopiridinas son recomendables en la prevención secundaria de ACV en pacientes no renales que no tienen una cardiopatía embolígena. Desgraciadamente, no hay datos concluyentes sobre la utilización de antiagregantes en la prevención secundaria del ACV en los pacientes con ERC, aunque parece aconsejable el uso de aspirina (Nivel de evidencia C). El clopidogrel a dosis de 75 mg/día debe considerarse como la alternativa más apropiada en prevención secundaria de riesgo en pacientes con enfermedad coronaria, vascular periférica o cerebrovascular cuando existan contraindicaciones para la aspirina, pacientes con episodios recurrentes a pesar del tratamiento con aspirina o en casos de alto riesgo de recurrencia (Nivel de evidencia C).

Prevención de la trombosis de la fístula arteriovenosa

- El tratamiento antiagregante con aspirina, ticlopidina o clopidogrel a las dosis habituales es eficaz en la prevención de las complicaciones trombóticas precoces a nivel de la fístula (Nivel de evidencia B).

Tratamiento y prevención del tromboembolismo pulmonar (TEP)-trombosis venosa profunda (TVP)

- Las heparinas son el tratamiento de elección para la prevención y tratamiento de la TEP/TVP post-quirúrgico, especialmente en las 2 primeras semanas de exposición al riesgo, aunque tanto las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) como las heparinas no fraccionadas (HNF) aumentan el riesgo de hemorragias en los enfermos con insuficiencia renal crónica (IRC) avanzada o en diálisis.

- Cuando se deban utilizar heparinas a dosis terapéuticas en pacientes con IRC avanzada o en diálisis, la actividad biológica debe ser monitorizada a través del tiempo parcial de tromboplastina activado (HNF) o de la actividad anti-Xa (HBPM). La HNF, por su vida media más corta, facilidad de monitorización y posibilidad de neutralización con protamina en caso de aparición de complicaciones hemorrágicas graves, sería preferible en aquellos pacientes con mayor riesgo de sangrado (nivel de evidencia C).
- La enoxaparina sería la HBPM de elección en pacientes con insuficiencia renal dado que su perfil farmacocinético es más previsible y permite ajustar la dosis en función del grado de afectación renal (Nivel de evidencia C).
- La aspirina a dosis de 325 mg (300 mg en nuestro país) puede ser una alternativa a las heparinas en la prevención de la TVP y TEP cuando la terapia anticoagulante está contraindicada o esta no puede ser monitorizada (Nivel de evidencia C).
- El acenocumarol es el anticoagulante de elección a largo plazo para el tratamiento de TVP/TEP al mismo objetivo de INR y con la misma duración del tratamiento que en los pacientes no renales. Sin embargo, ello se asocia con un elevado riesgo de sangrado en pacientes con IRC avanzada o en diálisis, lo que obliga a controles más estrictos (Nivel de evidencia C).

Fibrilación auricular y otros trastornos embolígenos de origen cardíaco o valvular

- Para reducir las complicaciones tromboembólicas en pacientes no renales está indicada la anticoagulación con dicumarínicos para conseguir un INR entre 2,0-3,0 en pacientes de alto riesgo (edad > 65 años, historia de HTA, diabetes, historia de AVC, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria o enfermedad valvular).
- Aunque no existen datos en pacientes con IRC leve-moderada o trasplantados renales sobre eficacia y seguridad del tratamiento anticoagulante, parece razonable aplicar las indicaciones en población general (Nivel de evidencia C).
- En pacientes con insuficiencia renal avanzada o en diálisis (estadios 4 y 5 de la ERC) se ha desaconsejado el tratamiento anticoagulante por el elevado riesgo de sangrado. Sin embargo, el elevado riesgo de complicaciones tromboembólicas y de mortalidad en los pacientes en diálisis con fibrilación auricular, aconseja evaluar individualmente la relación riesgo-beneficio.
- La aspirina a dosis de 325 mg puede ser una alternativa al tratamiento anticoagulante en la prevención de accidentes cerebrovasculares en pacientes con fibrilación auricular, especialmente en grupos con edades por debajo de 65 años sin otros riesgos asociados, con contraindicación al tratamiento anticoagulante, o en pacientes con IRC avanzada con alto riesgo de sangrado (Nivel de evidencia C).

Bibliografía básica

1. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. *BMJ* 324, 71-86. 2002.
2. Patrono C, Bachmann F, Baigent C, Bode C, De Caterina R, Charbonnier B, et al: Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European society of cardiology. *Eur Heart J*. 25:166-181, 2004.
3. Heras M, Fernández OA, Gómez Guindal JA, Iriarte JA, Lidón RM, Perez Gómez F et al. Guías prácticas de la Sociedad Española de Cardiología: Recomendaciones para el uso de tratamiento antitrombótico en Cardiología. *Rev Esp Cardiol*; 52(10):801-820, 1999.
4. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL et al: Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 108:2154-2169, 2003.
5. Da Silva AF, Escofet X, Rutherford PA: Medical adjuvant treatment to increase patency of arteriovenous fistulae and grafts. *Cochrane Database Syst Rev*. CD 002786, 2003.
6. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, Pineo GF, Colwell CW, Anderson FA Jr et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest*; 119(1 Suppl):132S-175S, 2001.
7. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijsns HJ, Frye RL et al ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *J Am Coll Cardiol* 38:1231-1266, 2001.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica en cualquiera de sus estadios (insuficiencia renal crónica, diálisis o trasplante renal) es un factor de riesgo cardiovascular reconocido en los últimos años^{24,292}. Mientras en la población general la morbimortalidad cardiovascular se ha reducido sustancialmente en las últimas décadas tras la identificación y el tratamiento de los factores de riesgo, este beneficio no se ha observado en los pacientes renales. Este mayor riesgo cardiovascular es debido a la elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, diabetes mellitus, dislipemia y otros), a la elevada prevalencia de enfermedad cardiovascular en estos pacientes y a la situación específica de la propia uremia que conlleva una enfermedad cardiovascular más acelerada y severa.

Según las recomendaciones terapéuticas de las modernas guías clínicas basadas en la estratificación del riesgo cardiovascular en la población general, los pacientes renales serían candidatos para recibir tratamiento antiagregante o anticoagulante para la prevención primaria o secundaria de la enfermedad cardiovascular. Admitido el riesgo cardiovascular elevado en la enfermedad renal crónica y que estos pacientes son candidatos potenciales al tratamiento antiagregante o anticoagulante, hemos considerado que cuando presenten complicaciones vasculares agudas pasan a ser objetivo de Guías de Actuación de otras especialidades (cardiología, neurología, cirugía vascular).

Teniendo en cuenta las limitaciones citadas anteriormente, el contenido de la presente guía se ha centrado en las indicaciones de antiagregación y/o anticoagulación de pacientes renales en situaciones específicas a las cuales debe enfrentarse el nefrólogo: a) Prevención primaria de accidentes isquémicos; b) Prevención secundaria en pacientes con enfermedad cardiovascular (cardiopatía isquémica, post-infarto agudo de miocardio, accidentes cerebro-vasculares, o enfermedad vascular periférica), c) Profilaxis de la trombosis venosa profunda y del tromboembolismo pulmonar. Se revisa también la prevención del tromboembolismo sistémico en diferentes contextos protrombóticos (fibrilación auricular y trastornos embolígenos de origen cardíaco o valvular). Hemos creído también que la profilaxis de la trombosis del acceso vascular en pacientes en hemodiálisis y las estrategias farmacológicas para su repermeabilización son indicaciones para la terapia antiagregante, anticoagulante y trombolítica que bien podrían ser objeto de otra Guía y por ello sólo serán mencionadas sucintamente en esta Guía clínica.

CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE CON ENFERMEDAD RENAL

A pesar del elevado riesgo cardiovascular que presentan los pacientes renales, éstos reciben menos tratamiento por su riesgo cardiovascular que la población general^{779,997}. Ello es debido a que los pacientes con insuficiencia renal crónica o en diálisis han sido sistemáticamente excluidos de los grandes estudios de intervención realizados en la población general, y no se dispone de evidencias científicas del beneficio del manejo agresivo de los factores de riesgo cardiovascular, incluyendo el tratamiento antitrombótico, a diferencia de lo que ocurre en la población general.

El paciente renal presenta además un problema complejo de la hemostasia, pues, mientras se admite que existe un estado protrombótico⁹⁹⁸, se reconoce también la existencia de una disfunción hemostática con un riesgo aumentado de sangrado⁹⁹⁹. Los mecanismos de la disfunción hemostática en la insuficiencia renal crónica (IRC) son diversos, incluyendo alteraciones del funcionalismo plaquetario, alteraciones de la interacción plaqueta-subendotelio o la anemia¹⁰⁰⁰. El transporte de las plaquetas hacia las zonas vasculares dañadas requiere una cifra adecuada de eritrocitos, ya que éstos circulan centralmente en el vaso, desplazando las plaquetas hacia la periferia, facilitando su interacción con el subendotelio lesionado^{1001,1002}. Desde la introducción del tratamiento de la anemia con factores eritropoyéticos (eritropoyetina recombinante o darbepoetina) parece que el riesgo de sangrado de los pacientes urémicos se ha reducido de forma importante, lo que sugiere que el componente principal de esta disfunción podría ser la anemia. Además, los factores eritropoyéticos parecen mejorar la disfunción plaquetaria en la uremia.

Es precisamente el riesgo de sangrado en los pacientes renales el que condiciona de una forma importante la aplicación de aquellos protocolos de terapia antiagregante y anticoagulante que están perfectamente establecidos en determinadas situaciones clínicas en la población general. Diversos estudios llevados a cabo en la década de 1980, demostraron que la aspirina prolongaba el tiempo de sangrado en los pacientes urémicos sometidos a diálisis^{1003,1004}. Evidencias más recientes sugieren que el mantenimiento de un nivel de hematocrito adecuado podría compensar parcialmente el riesgo adicional de sangrado de los pacientes en hemodiálisis^{998,1001,1005}. Estamos convencidos de que la utilización de terapia antitrombótica en los pacientes renales debe ser reconsiderada en la actualidad.

Un factor adicional de gran impacto para que las terapias antitrombóticas no estén mejor establecidas

es que los pacientes renales por su patología están expuestos a polimedicación. La farmacocinética y farmacodinámica de muchos fármacos están alteradas en los pacientes renales y las interacciones farmacológicas son mucho más frecuentes e impredecibles, con lo que se incrementa el riesgo de toxicidad y de efectos secundarios graves. Todo ello dificulta el cumplimiento terapéutico del paciente y produce una inhibición en el nefrólogo para prescribir nuevos fármacos, cuya eficacia y seguridad no han sido demostradas.

ANTIAGREGANTES

El objetivo último de los fármacos antiplaquetarios es inhibir la función excesiva de las plaquetas. Se comentan a continuación los aspectos farmacológicos de aquellos antiagregantes que tienen un potencial terapéutico en distintas situaciones clínicas que cursan con complicaciones isquémico-trombóticas. Un resumen de las características farmacológicas más importantes aparece en la Tabla 76.

Aspirina y fármacos similares

La aspirina (ácido acetilsalicílico) es el prototipo de un grupo de medicamentos denominados antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y es el fármaco antiplaquetario de referencia. El mecanismo de acción de la aspirina y otros fármacos similares (Trifusal) consiste en el

bloqueo irreversible de la cicloxigenasa (COX) plaquetaria¹⁰⁰⁶. Como consecuencia de este bloqueo, la síntesis de tromboxano A² (TXA²) a partir del ácido araquidónico queda inhibida y su acción potenciadora de la agregación se reduce¹⁰⁰⁷.

La aspirina se absorbe fácilmente por vía digestiva. La vida media depende de la dosis administrada, oscilando entre 20 y 50 minutos. Los niveles de aspirina son indetectables a las 3 horas. Los niveles de TXB² permanecen inhibidos (> 90% de los niveles basales) a las 12 horas de la ingesta. De acuerdo con la revisión llevada a cabo por el Antiplatelet Trialists' Collaboration^{41,1008}, dosis entre 75-100 mg/día tienen una probada eficacia en la prevención de complicaciones vasculares graves en pacientes no renales. En situaciones en las que se requiere un efecto antitrombótico inmediato (infarto agudo de miocardio, accidentes isquémicos cerebrales) es conveniente iniciar el tratamiento con dosis de 160 mg/día.

Los efectos secundarios más importantes de la aspirina están relacionados con su acción farmacológica inhibidora de la síntesis de prostaglandinas. Un aumento en la incidencia de sangrado gastrointestinal se ha asociado con las dosis más elevadas de aspirina (> 325 mg/día), aunque las manifestaciones de intolerancia gástrica pueden aparecer ocasionalmente con dosis menores. Aunque la aspirina aumenta la incidencia de sangrado, es poco frecuente que se observen sangrados graves excepto cuando existe una coagulopatía subyacente. No obstante, el riesgo de infarto cerebral hemorrágico relacionado con la ingesta de aspirina es un factor decisivo para la toma de decisiones terapéuticas en

Tabla 76. Antiagregantes: características farmacológicas y terapéuticas del grupo

	Aspirina	Clopidogrel	Abciximab	Eptifibatide	Tirofiban
Estructura	Ácido acetyl salicílico	Tienopiridina	Anticuerpo quimérico del fragmento Fab	Heptapéptido	No peptídico
Peso molecular (Daltons)	180	419,9	47.600	831	495
Mecanismo de acción	Bloqueo Cicloxigenasa	Bloqueo receptor ADP	Bloqueo GPIIb/IIIa	Bloqueo GPIIb/IIIa	Bloqueo GPIIb/IIIa
Vida media en plasma	Aspirina: 15-20 min Ácido salicílico: 2-20h	8 h	10-30 min	1,8-3 h	30 min-1 h
Eliminación renal/Diálisis		No ajuste de dosis[24]	SI [35;36]	SI [43]	SI[52]
Dosis	75-325 mg/día (rango inferior para IRC y diálisis)	75 mg/día	Bolus 0,25 µg/kg, seguido de infusión durante 12 h de 0,125 µg/kg/min	Bolus de 135-180 µg/kg seguido de infusión de 0,5-2 µg/kg/min	Bolus de 0,4-10µg/kg/min en 30 ó 3 min respectivamente, seguidos de infusión de 0,1-0,15 µg/kg/min, en terapia combinada con heparina
Efectos secundarios	Sangrado Toxicidad renal	Sangrado Molestias gastro-intestinales	Sangrado Trombocitopenia	Sangrado Trombocitopenia	Sangrado Trombocitopenia

ADP: adenosíntrifosfato. GP: glicoproteína

la prevención primaria¹⁰⁰⁹. La aspirina, al igual que otros AINE, puede acelerar la progresión de la enfermedad renal¹⁰¹⁰.

Numerosos ensayos aleatorizados han demostrado la eficacia de la aspirina en la prevención secundaria del infarto agudo de miocardio^{41,1008}. En el ensayo ISIS-2¹⁰¹¹, la aspirina redujo la mortalidad de una forma importante (13,2% vs. 8% en el grupo sin aspirina). La evaluación de diversos estudios con aspirina en accidentes cerebrovasculares (ACV) permite concluir que este fármaco reduce los eventos isquémicos en un 25% cuando se utiliza en pacientes con arterioesclerosis cerebral¹⁰¹². Revisiones recientes sugieren la eficacia de la aspirina en la prevención primaria en pacientes de alto riesgo^{41,1013}.

Diversos estudios han examinado la eficacia de la aspirina en cardiología intervencionista, ya sea evitando la reoclusión y/o reduciendo la reestenosis tras angioplastia. Un análisis de diversos estudios randomizados ha demostrado una reducción significativa en el número de reoclusiones de los vasos sometidos a procedimientos de angioplastia¹⁰¹⁴. Una revisión de 20 ensayos clínicos aleatorizados¹⁰¹⁴ demostró la eficacia de aspirina para mantener la permeabilidad de los injertos de vena safena utilizados en los *bypass* aortocoronarios (30,3% vs 21,1%).

Tienopiridinas: ticlopidina y clopidogrel

El clopidogrel es un fármaco perteneciente a la familia de las tienopiridinas que está relacionado estructuralmente con la ticlopidina¹⁰¹⁵. La acción antiplaquetaria del clopidogrel y de la ticlopidina es el resultado de sus efectos antagonistas sobre los receptores del adenosín difosfato (ADP)¹⁰¹⁶. La acción antiagregante del clopidogrel difiere de la ticlopidina en su mayor potencia, acción más prolongada y sobre todo su mejor tolerancia hematológica (neutropenia, trombocitopenia y púrpura trombótica trombocitopénica)¹⁰¹⁷. Por todo ello es preferible la utilización de clopidogrel.

El clopidogrel es inactivo *in vitro*, necesitando una transformación hepática *in vivo*¹⁰¹⁶. Se metaboliza rápidamente, siendo las concentraciones del fármaco indetectables tras dos horas de administración. Estudios farmacodinámicos sugieren que no es preciso ajustar la dosis en la IRC.

El efecto antiplaquetario del clopidogrel es irreversible y persiste durante 7-10 días tras su administración¹⁰¹⁵. El tratamiento con clopidogrel provoca menos sangrados gastrointestinales que aspirina, aunque se ha observado un aumento significativo en la aparición de molestias gastrointestinales y erupciones cutáneas, cuando se compara con los resultados obtenidos en el

tratamiento con aspirina¹⁰¹⁸. En la población general, la administración concomitante de 100 mg/día de aspirina con clopidogrel no parece producir un aumento en el riesgo de sangrado, aunque sí parecen potenciarse los efectos antiagregantes y antitrombóticos¹⁰¹⁹.

En prevención secundaria, el estudio CAPRIE¹⁰¹⁸ evaluó la eficacia clínica del clopidogrel frente a la aspirina en un grupo amplio de pacientes (n = 19.185). El estudio, aleatorizado y doble ciego, incluyó pacientes que habían presentado infarto de miocardio reciente, infarto cerebral isquémico o arteriopatía periférica. Los pacientes recibieron 75 mg/día de clopidogrel o 325 mg/día de aspirina. El objetivo final del estudio era evaluar posibles diferencias en los resultados combinados de incidencia de infarto de miocardio, infarto cerebral y muerte vascular. El análisis final de este objetivo combinado reveló una diferencia pequeña aunque estadísticamente significativa a favor de clopidogrel (5,8% vs 5,3%). En una revisión sistemática de 4 ensayos que compararon ticlopidina o clopidogrel vs. aspirina se observó una reducción del 1% del riesgo absoluto, de un 9% de eventos cardiovasculares y un 12% del riesgo de ACV a favor de las tienopiridinas¹⁰²⁰. La asociación de clopidogrel y aspirina ha demostrado reducir el riesgo de accidentes vasculares graves en pacientes con síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST¹⁰²¹. Para conseguir esa eficacia es necesario utilizar una dosis de carga de 300 mg y continuar con 75 mg/día. La eficacia y seguridad de esta asociación no han sido exploradas suficientemente en enfermos renales.

En cardiología intervencionista, estudios aleatorizados^{1021,1022} demuestran que el clopidogrel asociado a la aspirina reduce de forma significativa el número de reoclusiones agudas tras angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP). La asociación del clopidogrel con la aspirina fue bien tolerada. El estudio CREDO¹⁰²³ demostró que el mantenimiento de un tratamiento combinado con aspirina y clopidogrel durante un año en pacientes que habían sido sometidos a ACTP, reducía el riesgo de episodios trombóticos en un 26,9%. Se recomienda una dosis de clopidogrel de carga de 300 mg administrada antes de las 6 horas que preceden al procedimiento de angioplastia.

Inhibidores de la GPIIb-IIIa

En los últimos años se ha observado un crecimiento progresivo de las terapéuticas antiplaquetarias que tiene como objetivo el bloqueo del receptor de la glicoproteína GPIIb-IIIa¹⁰²⁴. En la actualidad disponemos de tres inhibidores de la GPIIb-IIIa que ya han demos-

trado su eficacia clínica: abciximab, eptifibatide y tirofiban (Tabla 76). Estos inhibidores se administran por vía endovenosa y sus indicaciones limitan su prescripción al uso intrahospitalario en situaciones agudas o en procedimientos de angioplastia. Tal como se ha comentado anteriormente, la aplicación de estos tratamientos entra dentro del campo de Guías específicas de otras especialidades (cardiología) y por ello no son tratados con gran detalle aquí.

Abciximab

El abciximab es un anticuerpo monoclonal quimérico (ratón-humano) que inhibe selectivamente el receptor GPIIb-IIIa y bloquea sus funciones adhesivas y agregantes¹⁰²⁵. Para conseguir efectos terapéuticos rápidos y sostenidos, se suele administrar un bolus de 0,25 mg/kg seguido de infusión de 0,125 mg/kg/min durante 12 horas. Una sola infusión de abciximab genera un bloqueo plaquetario prolongado, con hasta un 50% de agregación plaquetaria inhibida a las 24 horas después de la infusión y hasta un 30% 36 horas después.

La vida media de abciximab en plasma es de alrededor de unos 26 minutos. Debido a la gran afinidad de este fármaco por la GPIIb-IIIa, el número de moléculas de abciximab unidas a plaquetas es considerablemente superior a las concentraciones en plasma. Su baja disociación de las plaquetas explica que sólo se necesiten pequeñas cantidades adicionales de abciximab para mantener una elevada inhibición plaquetaria durante 12 horas después de la primera infusión. El abciximab incrementa el riesgo de sangrado en los pacientes con insuficiencia renal^{1026,1027}.

Diversos estudios en cardiología intervencionista han demostrado la eficacia de abciximab cuando se asocia a heparina en la reducción de muerte, infarto y/o necesidad de revascularización tras ACTP¹⁰²⁸⁻¹⁰³¹. Una de las complicaciones frecuentes de estos estudios fue el aumento de eventos de sangrado en los grupos que recibían abciximab. Parece que el riesgo de sangrado se puede reducir ajustando las dosis de heparina¹⁰³⁰. Se ha demostrado que un 6% de los pacientes que reciben abciximab desarrollan anticuerpos contra el fármaco y se ha descrito la aparición de trombocitopenia tras el tratamiento.

Eptifibatide

A partir de las observaciones de que los péptidos que contenían la secuencia RGD (Arg-Gly-Asp) podían inhibir de manera eficaz las funciones adhe-

sivas de la GPIIb-IIIa, la búsqueda de inhibidores de esta glicoproteína que fueran más potentes y de rápida acción se ha visto incrementada, ya sea a través de compuestos peptídicos o no-peptídicos miméticos de esa secuencia¹⁰³². Eptifibatide es un heptapéptido cíclico altamente específico que bloquea de manera selectiva la GPIIb-IIIa¹⁰³³. Eptifibatide bloquea de manera selectiva la unión de fibrinógeno, factor de von Willebrand y otras proteínas adhesivas a la GPIIb-IIIa¹⁰³⁴.

La vida media de eptifibatide en plasma es de alrededor de 1,8-3 horas¹⁰³⁵. Eptifibatide se elimina por mecanismos renales y no renales, siendo la eliminación renal un 40% de la eliminación total en sujetos sanos.

Eptifibatide se usa en el tratamiento de los síndromes coronarios agudos así como en procedimientos de ACTP. Eptifibatide se suele administrar concomitantemente con aspirina y heparina. La dosis recomendada para este fármaco varía entre un bolus de 135-180 mg/kg al que sigue una infusión entre 0,5 y 2 mg/kg/min según indicación¹⁰³⁶. Al igual que los demás agentes que actúan a través de un bloqueo del receptor de la GPIIb-IIIa, el tratamiento con eptifibatide provoca un aumento en el riesgo de sangrado así como la aparición de trombopenias. Diversos estudios han demostrado la eficacia de eptifibatide en pacientes con síndromes coronarios agudos sin elevación persistente del segmento ST¹⁰³⁷, en pacientes sometidos a ACTP y arterectomía¹⁰³⁸, así como asociado a fibrinolíticos en pacientes con IAM¹⁰³⁹. Los efectos secundarios de estos estudios parecen indicar una menor incidencia de sangrados y trombopenia para este agente. Debe insistirse en la ausencia de estudios comparativos entre los distintos inhibidores de la GPIIb-IIIa que permitieran valorar objetivamente los perfiles de eficacia y seguridad de cada uno de ellos.

Tirofiban

Tirofiban es un inhibidor no peptídico de la GPIIb-IIIa. Se desarrolló como un agente intravenoso rápido, potente y de acción reversible de la inhibición de la agregación plaquetaria¹⁰⁴⁰. Su efecto es dosis-dependiente y su eficacia ha sido demostrada en la angina inestable, infarto de miocardio sin onda Q y procedimientos de angioplastia.

Tirofiban demuestra una alta especificidad por el receptor plaquetario GPIIb-IIIa^{1041,1042}. Estudios pre-clínicos habían demostrado que tirofiban tiene una vida media de unos 30 minutos y una alta tasa de eliminación plasmática (30-100 ml/min/kg). La principal vía de eliminación del fármaco se produce por vía renal

a través de la orina, y el resto por vía hepática^{1043,1044}. La eliminación plasmática se encuentra sensiblemente reducida en aquellos pacientes que padecen enfermedad coronaria, así como en aquellos que padecen insuficiencia renal crónica.

Las dosis más eficaces se han establecido en 0,4-10 µg/kg/min administrados i.v. en 30 o 3 min (respectivamente), seguidos de infusión de 0,1-0,15 µg/kg/min, en terapia combinada con heparina¹⁰⁴⁵. Como efectos colaterales, comunes a los restantes inhibidores de la GPIIb-IIIa, hay que destacar el aumento en el riesgo de sangrado y la aparición de trombopenias. Tirofiban demostró reducir el número de accidentes isquémicos en pacientes con angina inestable en las 48 horas que seguían a su infusión, cuando se comparaba con la terapia con heparina¹⁰⁴⁵. Se observó una disminución del riesgo combinado de reinfarto, isquemia o muerte cuando se asociaba tirofiban a la terapia convencional con heparina. El efecto beneficioso del tirofiban se mantenía a los 30 días y a los 6 meses¹⁰⁴⁶. Los pacientes que recibían tirofiban mostraban una protección significativa cuando se evaluaban los eventos a 1 o 4 semanas¹⁰⁴⁷. La administración de tirofiban aumentó siempre la incidencia de sangrado aunque no parecía aumentar la gravedad de los mismos comparativamente con los grupos que recibían únicamente heparina.

ANTICOAGULANTES

La trombina tiene un doble papel en la hemostasia contribuyendo a la formación del coágulo de fibrina pero también participando en la activación de las plaquetas. Las plaquetas poseen receptores para la trom-

bina y concentraciones mínimas de este agente son capaces de producir respuestas agregantes muy intensas. La finalidad de la terapéutica anticoagulante consiste en disminuir y/o bloquear la acción de la trombina. Esto puede conseguirse a través de varias estrategias farmacológicas (Tabla 77).

Dicumarínicos

Los anticoagulantes orales, o antagonistas de la vitamina K, más empleados son los derivados de la cumarina. En nuestro país se utiliza la acenocumarina, mientras que en Estados Unidos es común el empleo de la 4-hidroxicumarina (warfarina). La vitamina K es necesaria para la producción hepática de los factores II, VII, IX y X. Los anticoagulantes orales ejercen su acción farmacológica al interferir con la conversión cíclica de la vitamina K en su epóxido¹⁰⁴⁸. Como consecuencia de la acción de los anticoagulantes orales, con acción anti-vitamina K, se producen variantes moleculares de los factores que están desprovistos de la capacidad coagulante¹⁰⁴⁹.

Los anticoagulantes orales se absorben a nivel del tracto gastrointestinal y alcanzan niveles máximos en sangre en las dos horas siguientes a su absorción. La vida media de los anticoagulantes orales oscila entre 30 y 48 horas, con grandes variaciones interindividuales. En la circulación los anticoagulantes se unen a las proteínas plasmáticas y se acumulan en el hígado. Debe tenerse en cuenta que los niveles en sangre no tienen una correspondencia inmediata con la acción anticoagulante. Tras una dosis inicial los efectos sobre la coagulación se manifiestan a partir de las 24 horas. La gran variación en la respuesta terapéuti-

Tabla 77. Anticoagulantes: características farmacológicas y terapéuticas del grupo

	Anticoagulantes orales	Heparinas no fraccionadas	Heparinas bajo peso molecular	Otros inhibidores Hirudinas	Otros inhibidores Ximelagatrán
Mecanismo de acción	Anti-vitamina K Disminuye la síntesis de factores II, VII, IX y X	Forman complejos con ATIII. Inactiva los factores IIa (gran afinidad), IXa, Xa, XIa, XIIa	Forman complejos con ATIII. Inactiva los factores Xa (gran afinidad) y IIa (baja afinidad)	Inactiva la trombina (factor IIa)	Inactiva la trombina (Factor IIa)
Biodisponibilidad	Desfavorable (lentos en ejercer su acción)	Corta y variable por vía i.v. Desfavorable por vía s.c.	Buena por vía s.c.	Buena por vía i.v.	Por vía oral
Eliminación renal/Diálisis		Sí [1204]	Sí [1204,1210,1211]	Sí [1218,1219]	Sí [1221]
Efectos secundarios e inconvenientes	Sangrados Múltiples interacciones farmacológicas	Sangrado Trombocitopenia Dislipemia Osteoporosis	Sangrado Trombocitopenia Osteoporosis	Sangrado	Sangrado

AT: antitrombina.

ca a los anticoagulantes orales requiere una monitorización periódica de su acción¹⁰⁵⁰.

Las características farmacodinámicas y farmacocinéticas¹⁰⁵¹ de los dicumarínicos dificultan su manejo en la población de enfermos con IRC. El riesgo inherente de hemorragias por tratamiento con anticoagulantes orales está aumentado en los pacientes con IRC¹⁰⁵². Estudios recientes sugieren que los dicumarínicos pueden favorecer el desarrollo de calcificaciones vasculares en los pacientes con IRC al interferir con inhibidores de la calcificación que son también vitamino-K dependientes^{1053,1054}.

Heparinas

La heparina fue descubierta hace más de 90 años por McLean¹⁰⁵⁵ en el hígado de distintos animales. Las heparinas inhiben la coagulación potenciando la acción de la AT III sobre sus proteasas diana. También se ligan a la célula endotelial y movilizan al inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI) y previenen el aumento plasmático de factor tisular en pacientes con síndrome coronario agudo. Con la evolución de los años se han ido diferenciando dos grupos de heparinas, aquellas más heterogéneas o heparinas no fraccionadas (HNF); y otras más homogéneas obtenidas por depolimerización química o enzimática de estas últimas y que conocemos como heparinas de bajo peso molecular (HBPM).

Heparinas no fraccionadas

Las HNF son mezclas heterogéneas de polímeros de glicosaminoglicanos con un peso molecular medio de 15 kDa. Las HNF forman un complejo con la ATIII, que inactiva varios factores de la coagulación incluyendo los factores: IIa (trombina), Xa, XIIa, XIa y IXa¹⁰⁵⁶⁻¹⁰⁵⁸. Está demostrado que la acción anticoagulante de las HNF se debería mayoritariamente a su acción inhibitoria sobre la trombina (factor IIa).

La acción anticoagulante de las HNF se manifiesta inmediatamente tras la administración i.v. y los efectos persisten durante 4 a 6 horas. La cinética del efecto anticoagulante de las HNF no es lineal. Tras su administración las HNF se unen en parte a numerosas proteínas plasmáticas, a las células endoteliales del árbol vascular y se eliminan en forma irregular a través de mecanismos saturables (células endoteliales y macrófagos) y no saturables (renal) que disminuyen globalmente su biodisponibilidad¹⁰⁵⁹. La vida media biológica de las HNF varía de forma importante con la dosis, siendo de unos 30 minutos tras la adminis-

tración i.v. de 25 U/kg y pudiendo llegar a 150 minutos tras un bolus de 400 U/kg. La biodisponibilidad de las HNF es muy reducida cuando se administran por vía subcutánea¹⁰⁵⁸. Todos estos factores hacen que la acción anticoagulante de las HNF sea variable y que precisen monitorización cuando se emplean en el tratamiento de episodios trombóticos. La monitorización de las HNF se realiza a través del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) o tiempo de cefalina que cuantifica la acción de la heparina sobre la trombina, factor Xa y factor IXa¹⁰⁶⁰. Se recomienda que para alcanzar un efecto anticoagulante eficaz y seguro el TTPA, que en condiciones normales es de unos 25-30 segundos, se prolongue entre 2 y 2,5 veces (60-70 segundos).

Las HNF pueden administrarse por vía endovenosa en administraciones repetidas, en forma de bolus seguidas de una infusión continua o en inyecciones subcutánea repetidas. El riesgo de sangrado es la principal complicación de los tratamientos con HNF, aunque éste disminuye cuando se monitorizan correctamente. La HNF se metaboliza principalmente por el sistema reticuloendotelial y en menor proporción por el riñón. La vida media no se altera significativamente por la función renal, aunque sus efectos biológicos y en consecuencia el riesgo de sangrado pueden incrementarse¹⁰⁶¹. El sulfato de protamina revierte la acción de las HNF y puede ser empleado para corregir su sobredosificación. Otras complicaciones de la terapéutica con heparinas son la dislipemia, la trombocitopenia y la osteoporosis. La trombocitopenia por heparina es una complicación muy grave cuando se asocia con trombosis¹⁰⁶². Puede aparecer entre 3 y 15 días tras el inicio del tratamiento y requiere que el facultativo considere este riesgo y revise periódicamente el recuento de plaquetas.

Heparinas de bajo peso molecular

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) son glicosaminoglicanos derivados por depolimerización enzimática o química de las HNF. Su peso molecular es aproximadamente un tercio (5 kD) del correspondiente a las HNF. Las HBPM ejercen su acción anticoagulante a través de la ATIII con un efecto inhibitorio predominante sobre el factor Xa. El menor tamaño de las HBPM y su menor carga se traduce en una disminución en su capacidad para unirse a las proteínas del plasma y endotelio vascular. Estas propiedades físico-químicas confieren a las HBPM un perfil farmacocinético más favorable que el de las HNF. La biodisponibilidad de las HBPM tras administración subcutánea es 3-4 veces mayor que las de las HNF. La res-

puesta anticoagulante de las HBPM es más predecible, con una mejor biodisponibilidad y vida media más prolongada, y estas características facilitan tratamientos con una o dos dosis diarias en administración subcutánea sin necesidad de monitorización¹⁰⁶³.

La ATIII, a través de la cual las heparinas ejercen su acción antitrombótica, inactiva la trombina (factor IIa) y el factor Xa circulante. Sin embargo, la ATIII no es tan eficaz para inactivar factores activados cuando éstos se encuentran en el interior de un trombo ensamblados sobre la superficie de las plaquetas y protegidos por otras plaquetas y mallas de fibrina^{1064,1065}. Diversos estudios coinciden en que las HBPM serían teóricamente más útiles en este aspecto gracias a su mayor eficacia para inactivar el factor Xa unido a las plaquetas¹⁰⁶⁶.

Las HBPM causan también un aumento del riesgo de sangrado aunque, en el paciente no renal, éste no es superior al de las HNF. La eliminación de las HBPM está alterada en los pacientes con insuficiencia renal crónica y esto conlleva un efecto biológico aumentado y un riesgo elevado de complicaciones hemorrágicas^{1061,1067,1068}. El sulfato de protamina no parece tan eficaz revirtiendo el efecto de las HBPM en una eventual sobredosificación. Se ha sugerido que la capacidad de las HBPM para inducir trombocitopenia sería menor que el de las HNF. Sin embargo, la reactividad cruzada de los anticuerpos con las HNF y HBPM es tan elevada que la prudencia desaconseja el empleo de HBPM en pacientes en los que se sospecha que hayan desarrollado tales anticuerpos.

Estudios recientes han confirmado la eficacia de la dalteparina, enoxaparina y nadroparina en el tratamiento de pacientes con angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q^{1069,1071}. La facilidad de la administración subcutánea y la ausencia de necesidad de monitorización han sido consideradas como una ventaja de las HBPM sobre las HNF en estas indicaciones. Estas supuestas ventajas no están completamente demostradas en pacientes renales.

Antitrombóticos directos

Tal como se ha comentado anteriormente, los agentes anticoagulantes revisados hasta aquí presentan limitaciones ya sea en la rapidez de instauración de su efecto (anticoagulantes orales) o en la eficacia para inhibir los factores de la coagulación activados que se encuentran en el interior del trombo. Diversas terapéuticas antitrombóticas están siendo desarrolladas con la finalidad de inhibir más eficazmente la generación de trombina¹⁰⁷².

La *hirudina* es una proteína de 65 aminoácidos que se extrae de las glándulas salivales de la sanguijuela (*Hirudo medicinalis*) y que tiene la capacidad de inhibir directamente la trombina. Se han conseguido sintetizar formas recombinantes de la hirudina así como otros anticoagulantes sintéticos que persiguen la misma finalidad terapéutica. Hirudina, bivalirudina y lepirudina han sido evaluados en varios estudios aleatorizados, doble ciego, prospectivos y controlados con placebo^{1073,1074}. Estos estudios no han demostrado beneficios importantes sobre la HNF y cuando lo hicieron las reducciones absolutas eran pequeñas, y la frecuencia de aparición de hemorragias graves y moderadas eran tan elevadas que desaconsejaba la indicación en síndromes coronarios agudos. La eliminación renal de la hirudina está interferida en los pacientes con IRC^{1075,1076}, aunque es posible que con un ajuste de la dosis y de las pautas de administración se pudiera reducir el riesgo de sangrado¹⁰⁷⁷. Actualmente los antitrombóticos directos están indicados como sustitutos del tratamiento con heparina en pacientes que desarrollan trombosis por anticuerpos contra la heparina.

Péptidos más pequeños como el melagatrán, la forma activa de ximelagatrán, se liga de forma reversible y transitoria al locus activo de la trombina únicamente. Los inhibidores de la trombina tienen un mayor potencial anticoagulante que las heparinas, ya que se pueden ligar a la trombina libre y a la ligada a la fibrina, a diferencia de las heparinas, que no pueden ligarse a la trombina unida a fibrina. Otras ventajas de los inhibidores de la trombina son que pueden emplearse en administración oral y que al no ligarse a proteínas plasmáticas, como las heparinas, tienen un perfil farmacocinético estable y predecible, por lo que no precisan monitorización como los cumarínicos; ni inducen trombocitopenia, como las heparinas. La eliminación renal del ximelagatrán está alterada y el riesgo de hemorragia aumentado en pacientes con insuficiencia renal grave¹⁰⁷⁸. Es interesante destacar que estudios preliminares en enfermos con IRC indican que existe la posibilidad de ajustar las dosis o ampliar los intervalos de administración para reducir el riesgo de sangrado¹⁰⁷⁸. Será importante seguir el desarrollo de estos estudios en los pacientes con IRC.

En estudios clínicos iniciales melagatran había demostrado eficacia similar a warfarina en la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular, con una menor incidencia de sangrado grave en los tratados con ximelagatran (1,9% *versus* 2,5% en el grupo warfarina, $p = 0,054$) y una reducción del 16% del riesgo de evento primario, sangrado grave y muerte, respecto a warfarina. Estudios recientemente publicados han confirmado

que ximelagatran a dosis fija es tan eficaz como la anticoagulación oral en la prevención de ACV y embolismo¹⁰⁷⁹.

PREVENCIÓN PRIMARIA DE ACCIDENTES ISQUÉMICOS

Varios ensayos han investigado la posible eficacia terapéutica de la aspirina en la *prevención primaria* de muerte por causas cardiovasculares^{41,1013}. Los resultados —en grupos de individuos sin factores de riesgo— han demostrado un ligero efecto beneficioso para el grupo que tomaba aspirina, a costa de quedar expuestos a un riesgo mayor de accidentes hemorrágicos cerebrovasculares y una mayor incidencia de efectos secundarios¹⁰⁰⁹. En vista de estos estudios, se desaconseja el uso de aspirina en la prevención primaria en población general.

Un caso claramente distinto lo constituyen los individuos o pacientes de más de 50 años con factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes, tabaquismo) en los que el beneficio de la aspirina compensa los riesgos de su ingesta continuada. Estudios recientes (ver Tabla 78) indican que dosis diarias de aspirina entre 75-150 mg serían útiles en la prevención de accidentes vasculares graves en pacientes con riesgo elevado^{41,1013}.

Los pacientes renales además del elevado riesgo cardiovascular asociado a su condición, presentan con frecuencia hipertensión, dislipemia o diabetes asociadas. Por ello la aspirina estaría indicada en la prevención primaria de accidentes isquémicos en este grupo de pacientes. En un análisis *post-hoc* del estudio HOT el tratamiento con dosis bajas de aspirina en pacientes hipertensos con niveles de creatinina > 1,3 mg/dl demostró una mayor reducción del riesgo de eventos cardiovasculares y de infarto de miocardio, sin aumentar el riesgo de sangrado¹⁰⁸⁰. En un metanálisis reciente en pacientes en hemodiálisis, en los que se pudo realizar un seguimiento durante 12-18 meses de tratamiento⁴¹, la terapia antiplaquetaria produjo una disminución proporcional del 41% (16%) en el riesgo de aparición de eventos vasculares graves. Los resultados estarían de acuerdo con los observados en otros grupos de pacientes sin alteraciones renales. Es importante destacar que a pesar de las alteraciones conocidas de la hemostasia presentes en los enfermos de los citados estudios, sólo se observaron 46 episodios importantes de sangrado extracraneal (27/1.333 (2,0%) en terapéutica antiagregantes vs. 31/1.371 (2,3%) en los controles correspondientes; NS). A pesar de ello, el tamaño de los grupos no permite evaluar el riesgo de sangrado con suficientes garantías.

En los pacientes diabéticos el tratamiento antiagregante en prevención primaria en ausencia de otros factores de riesgo no está totalmente demostrado^{1081,1082}. Los pacientes diabéticos con nefropatía (incluso con microalbuminuria) deben ser considerados de alto riesgo y por ello tributarios de recibir tratamiento antiagregante^{41,1081,1082}.

En conclusión, la antiagregación con aspirina a dosis bajas debe ser considerada en la prevención primaria de accidentes isquémicos en los pacientes con IRC (Tabla 79). Desgraciadamente, los estudios disponibles sobre enfermos con IRC sometidos a tratamiento antiagregante no incluyen poblaciones suficientemente amplias, y con un tiempo de seguimiento prolongado. Por otro lado, los pacientes con IRC presentan un riesgo aumentado de sangrado, que aumenta con el tratamiento antiagregante, por lo que son necesarios estudios prospectivos a largo plazo que determinen con exactitud la relación beneficio-riesgo, así como la dosis adecuada en estos pacientes.

TERAPÉUTICA ANTIAGREGANTE TRAS IAM O ACV

En pacientes no renales, la aspirina administrada a dosis de 75-325 mg/día reduce en un 20% la mortalidad en la fase aguda del infarto de miocardio (Tablas 78 y 79). El tratamiento con aspirina reduce la mortalidad absoluta cardiovascular (2,4%) en el primer mes post-IAM. La reducción es más importante (5,2%) cuando la aspirina se asocia a fibrinolíticos^{41,1008,1011}. El período de administración probablemente debería prolongarse años. Igualmente, la administración de aspirina a dosis entre 75-325 mg/día en pacientes con angina inestable o IAM sin onda Q reduce en un 50% (el 5% frente al 10,1%) el riesgo de muerte en el IAM no mortal durante los primeros 3 meses, pudiéndose prolongar el beneficio hasta los dos años, con escasos efectos secundarios.

Los ensayos que han evaluado el tratamiento de los síndromes coronarios agudos han excluido los pacientes con IRC terminal. Aunque no se dispone de datos específicos de pacientes renales, se acepta que los beneficios del tratamiento con aspirina y heparina en pacientes con angina inestable o infarto agudo de miocardio son superiores al mayor riesgo de sangrado en pacientes renales. De hecho, estudios observacionales han demostrado que el tratamiento con aspirina en pacientes con infarto agudo de miocardio es tan beneficioso en pacientes con IRC o en diálisis, como en pacientes no renales y es independiente del grado de función renal^{246,1083,1084}. De hecho, la infrautilización de aspirina tras el infarto de miocardio se ha considerado como uno de los factores responsables

TERAPÉUTICA ANTIAGREGANTE PLAQUETARIA Y TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE

Tabla 78. Recomendaciones para el uso de agentes antiagregantes en distintas situaciones clínicas con complicaciones vasculares¹²⁵²

Situación Clínica	Recomendación	Especificaciones	Evidencia *	Referencia
CARDIOLOGÍA				
Prevención primaria en grupos de pacientes de alto riesgo	Hipertensión, Diabetes, IRC Aspirina	Indirectamente aceptado	2A 2A	[1103] [41,1013]
Isquemia coronaria, Angina crónica estable	Aspirina Clopidogrel	Como alternativa a la Aspirina	1A 1C+	[41,1104] [1018]
Infarto de miocardio previo	Aspirina Clopidogrel	Como alternativa a la Aspirina	1A 1A	[41] [1018]
CARDIOLOGÍA INTERVENCIONISTA				
Síndromes coronarios agudos sin elevación persistente del segmento ST	con PCI Aspirina Clopidogrel+Aspirina Inhibidores de la GPIIb-IIIa i.v.	Más eficaces que la Aspirina sola Durante el procedimiento	1A 1A 1A	[41] [1021] [1105]
Síndromes coronarios agudos sin elevación persistente del segmento ST	Sin PCI Aspirina Clopidogrel+Aspirina Inhibidores de la GPIIb-IIIa i.v.	Más eficaces que la Aspirina sola Tirofiban y Eptifibatide	1A 1A 1A	[41] [1021] [1046,1105,1006]
Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST	PCI primaria Aspirina Inhibidores de la GPIIb-IIIa	Abciximab	1A 1A	[1103] [1107-1110]
Post-pontaje aortocoronario PCI electiva	Aspirina Aspirina Clopidogrel Ticlopidina Inhibidores de la GPIIb-IIIa	Implantación de stent Implantación de stent Grado 2 en pacientes estables	1A 1A 1A 1A 2A	[1111] [1105] [1105] [1105] [1105]
NEUROLOGÍA; VASCULAR PERIFÉRICA				
Accidente cerebrovascular isquémico, Isquemia transitoria	Aspirina Clopidogrel	Como alternativa a la Aspirina	1A 1A	[41,1085] [1018]
Enfermedad vascular periférica	Aspirina Clopidogrel	Como alternativa a la Aspirina	1C+	[41,1112] [1018]
TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA (TVP) - TEP				
Profilaxis de la TVP/TEP	Heparina Aspirina Aspirina	Primera opción, Primeros días, Como alternativa a la heparina	1A	[1085,1099,1100]
Fibrilación auricular	Ximelagatrán		1A	[41,1079,1113]
Enfermedad valvular	Aspirina	En pacientes en los que los anticoagulantes orales no estén indicados.	1B	[1077,1114]

Las evidencias señaladas se refieren a poblaciones de pacientes no renales: 1) Indica que el beneficio compensa claramente el riesgo; 2) La relación beneficio riesgo no está totalmente confirmada. La calidad metodológica de los estudios se clasifica alfabéticamente siendo A la máxima calidad (126). PCI: percutaneous coronary intervention. GP: glicoproteína. TEP: Tromboembolismo pulmonar

Tabla 79. Tratamiento antiagregante: principales agentes terapéuticos y recomendaciones**Aspirina**

- Estudios recientes indican que dosis diarias de aspirina entre 75–150 mg serían útiles en la prevención primaria de accidentes vasculares graves en pacientes con riesgo elevado^{41,1009}. Los pacientes renales entran teóricamente dentro de este grupo de riesgo.
- La administración de aspirina a dosis entre 75-100 mg es útil en la prevención secundaria del infarto de miocardio y de las complicaciones isquémicas en pacientes con insuficiencia renal crónica y en hemodiálisis (Nivel de evidencia B)⁴¹. Los datos disponibles en pacientes en diálisis peritoneal o trasplante renal son limitados, aunque deberían recibir tratamiento antiagregante como el resto de pacientes (Nivel de evidencia C).
- Debe tenerse siempre en cuenta la toxicidad renal y gastrointestinal de los antiinflamatorios no esteroideos y en tratamientos prolongados utilizar preferentemente dosis bajas.
- Las investigaciones realizadas con otros antiinflamatorios -no aspirina- son limitadas. Se ha descrito que algunos antiinflamatorios pueden incluso interferir con la eficacia de la aspirina¹¹¹⁶.
- Aunque la heparina debe ser el fármaco de primera elección, la aspirina puede utilizarse en la prevención de la TVP y TEP cuando la terapia anticoagulante está contraindicada o no puede ser monitorizada.
- La aspirina a dosis de 325 mg puede sustituir al tratamiento anticoagulante en la prevención de accidentes cerebrovasculares en pacientes con fibrilación auricular, especialmente en grupos de pacientes con edades por debajo de 65 años sin otros riesgos asociados.

Tienopiridinas: Clopidogrel

- La dosis estándar de clopidogrel es de 75 mg/día y debe considerarse como la alternativa más apropiada para pacientes de riesgo con enfermedad coronaria, cerebrovascular o con complicaciones arteriales periféricas cuando existan contraindicaciones para la aspirina¹⁰¹⁸.
- Aunque algunos indicios apuntan a que el clopidogrel puede ser ligeramente más eficaz que la aspirina, las diferencias no son suficientemente significativas para que las autoridades reguladoras hayan permitido la aceptación de que el clopidogrel es superior a la aspirina.
- La información provista por el estudio CURE ha permitido la aprobación de una nueva indicación para el uso del clopidogrel en síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST. Se recomienda una dosis de carga de 300 mg y continuar con 75 mg/día [1164].

Asociaciones terapéuticas de antiagregantes

- La asociación de aspirina con clopidogrel ha mostrado su utilidad en pacientes sometidos a angioplastia o cuando se debe implantar un *stent*.
- La asociación de aspirina con dipiridamol se considera una opción terapéutica aceptable para los pacientes con accidentes cerebrovasculares isquémicos (no cardio-embólicos). No existen suficientes evidencias para considerar la indicación de este tratamiento combinado en pacientes con enfermedad isquémica coronaria.
- Existen datos limitados sobre la eficacia/riesgo de estas asociaciones en los pacientes con IRC.

Bloqueantes del receptor plaquetario GPIIb-IIIa

- Este tipo de tratamiento está orientado a su uso en servicios de urgencias cardiológicas que atienden accidentes cardiovasculares agudos, a laboratorios especializados en cateterización o a unidades dedicadas a la cardiología intervencionista.
- No debe entenderse que estos tratamientos estén desaconsejados en los pacientes con insuficiencia renal. Deben ser los facultativos de estas unidades o servicios los que apliquen sus Guías de actuación específicamente en el caso de los enfermos renales.
- Existen datos en pacientes con IRC moderada que sugieren que el tratamiento con tirofiban sería eficaz y relativamente bien tolerado¹¹¹⁷.

HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada; TVP / TEP: trombosis venosa profunda / Tromboembolismo pulmonar.

de la elevada morbimortalidad que presentan los pacientes renales. El tratamiento con inhibidores de la GPIIb-IIIa generalmente requiere ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal, aunque no parece que incrementen excesivamente el riesgo de sangrado.

La aspirina a dosis entre 160 y 325 mg/día está indicada en los pacientes en la fase aguda de los ACV que no pueden ser sometidos a tratamiento trombolítico siempre que no existan otras contraindicaciones¹⁰⁸⁵. Dosis de aspirina diarias entre 75 y 325 mg, solas o asociadas a dipiridamol o a tienopiridinas son recomendables en la prevención secundaria de ACV en pacientes que no tienen una cardiomiopatía

embólica¹⁰⁸⁶. No hay datos concluyentes sobre la utilización de antiagregantes en la prevención secundaria del ACV en los pacientes renales. La asociación con tienopiridinas, aunque parece aumentar la eficacia en pacientes no renales, se asocia con un mayor riesgo de sangrado en pacientes en diálisis, por lo que no puede aconsejarse su uso en estos pacientes hasta no disponer de estudios de eficacia y seguridad¹⁰⁸⁷.

En pacientes con enfermedad vascular periférica, no renales el tratamiento antiagregante redujo el riesgo de eventos cardiovasculares, incluyendo infarto de miocardio, ACV y muerte vascular (Tablas 78 y 79). El estudio CAPRIE demostró que en el subgrupo de pacientes con enfermedad vascular periférica el clo-

pidogrel era ligeramente más eficaz que la aspirina en la reducción de eventos cardiovasculares¹⁰¹⁸. Como ocurre en otros territorios, no disponemos de estudios de eficacia y seguridad del tratamiento antiagregante en pacientes renales.

El clopidogrel a dosis de 75 mg/día está indicado en la prevención secundaria de ACV, presentando una ligera ventaja sobre la aspirina en esta indicación¹⁰¹⁸. El coste más elevado del clopidogrel le hace más adecuado para la prevención de accidentes cerebrovasculares y en otros territorios en aquellos pacientes con intolerancia a la aspirina, aquellos con mayor riesgo de recurrencia o aquellos en los que se ha observado recurrencia del ACV durante tratamiento con aspirina.

MANTENIMIENTO DE LA PERMEABILIDAD DE LAS FÍSTULAS

A pesar de la elevada biocompatibilidad de los materiales protésicos utilizados en la realización de la fístula, las complicaciones trombóticas sobre esta zona no son infrecuentes. Se han utilizado diversas estrategias antitrombóticas, principalmente con fármacos antiagregantes. El tratamiento con antiagregantes (aspirina, tienopiridinas o asociaciones de aspirina y dipiridamol) parece ser eficaz en la profilaxis de la trombosis de la fístula, aunque existen algunas opiniones contradictorias^{1087,1090}. La impresión general obtenida de los datos disponibles es que la eficacia tromboprolifáctica de los antiagregantes está demostrada^{1091,1092}, siendo quizás más evidente a corto plazo y disminuyendo progresivamente a largo plazo. Es lamentable, de nuevo, que la mayoría de estudios en los que se han evaluado agentes antiagregantes se hayan concentrado en el objetivo del mantenimiento de la permeabilidad de los accesos vasculares no hayan considerado la prevención de riesgos cardiovasculares a medio y largo plazo. De haber sido planeados con objetivos más ambiciosos hoy podríamos disponer de suficiente evidencia sobre la relación riesgo-beneficio de los antiagregantes en prevención primaria de accidentes cardiovasculares de pacientes en diálisis periódica.

Cuando a pesar de los cuidados, la fístula se trombosa, la utilización adecuada de técnicas de cateterización con infusión de trombolíticos (urokinasa o activador tisular del plasminógeno) puede revertir parcial o totalmente el problema^{1093,1094}. La fístula que se trombosa suele recidivar pero el tratamiento trombolítico puede permitir la repermeabilización mientras se instaura un nuevo acceso.

TRATAMIENTO Y PROFILAXIS DE LA TVP Y DEL TEP

Las heparinas son la primera elección para el tratamiento y la prevención de la TVP/TEP post-quirúrgico, especialmente en las 2 primeras semanas de exposición al riesgo en pacientes no renales (Tabla 78)¹⁰⁹⁵. En los pacientes con IRC en diálisis y trasplante renal parece existir un riesgo elevado de TVP y TEP^{1096,1098}. La administración de heparinas incluso a dosis profilácticas incrementa el riesgo de sangrado en los pacientes renales y no disponemos de estudios que hayan valorado la relación riesgo-beneficio¹⁰⁶⁸. En los pacientes renales debe monitorizarse estrechamente el tratamiento con heparina y ajustar la dosis convenientemente (Tabla 80). De las HBPM, la enoxaparina permite un ajuste de dosis en función del grado de IR.

Aunque la aspirina no es el fármaco de primera elección para la profilaxis de la TVP/TEP tras cirugía ortopédica, diversos estudios han demostrado una reducción significativa del riesgo de desarrollar TVP o TEP^{1099,1100}. De hecho, los resultados del estudio sobre prevención del TEP¹¹⁰⁰ sugieren que la aspirina podría ser una alternativa para la heparina o los anticoagulantes orales en tromboprolifaxis cuando estos agentes están contraindicados o su utilización implica riesgos¹¹⁰¹. En este contexto, la aspirina podría ser una alternativa en pacientes renales con riesgo de sangrado (ver Tablas 78 y 80).

El acenocumarol es el anticoagulante de elección a largo plazo para el tratamiento de TVP/TEP al mismo objetivo de INR y con la misma duración del tratamiento que en los pacientes no renales. Sin embargo, ello se asocia con un elevado riesgo de sangrado en pacientes con IRC avanzada o en diálisis, lo que obliga a controles más estrictos (Tabla 80).

FIBRILACION AURICULAR

La anticoagulación con cumarínicos a dosis ajustadas para mantener un INR 2,0-3,0 ha demostrado su eficacia en la prevención del ACV y de fenómenos tromboembólicos en pacientes con fibrilación auricular y factores de riesgo de embolismo, eficacia que es superior a la de la aspirina, aunque esta última es a su vez más eficaz que el placebo, por lo que puede ser una alternativa en algunos pacientes (Tablas 78 y 80)¹¹⁰¹. Para prevenir las complicaciones tromboembólicas se aconseja iniciar tratamiento anticoagulante y mantener un INR entre 2,0 y 3,0 en los pacientes de alto riesgo de ACV (edad > 65 años, historia de hipertensión, diabetes, historia de ACV o AIT, insufi-

Tabla 80. Tratamiento anticoagulante: principales agentes terapéuticos y recomendaciones**Heparinas**

- Aunque las heparinas deberían ser el tratamiento de primera elección para la prevención de la TVP/TEP post-quirúrgico, especialmente en las 2 primeras semanas de exposición al riesgo¹⁰⁹⁵. Diversos estudios han demostrado que tanto las HBPM como la HNF aumentan el riesgo de hemorragias en los enfermos con IRC^{1061,1068}.
- Cuando se deban utilizar heparinas a dosis terapéuticas en pacientes con IRC las dosis deben ajustarse (en especial las de HBPM) y su actividad debe ser monitorizada, ya sea a través de tiempo parcial de tromboplastina activado (HNF) o de la actividad anti-Xa (HBPM).
- En los pacientes con insuficiencia renal avanzada sería preferible el uso de HNF por su vida media más corta, facilidad de monitorización y posibilidad de neutralización con protamina en caso de aparición de complicaciones hemorrágicas graves.
- Las heparinas (HNF y HBPM) son también los anticoagulantes de elección en la profilaxias de la TVP y el TEP en pacientes quirúrgicos o que presenten riesgo elevado. Debe recordarse que la aspirina tiene una acción profiláctica en la TVP/TEP y puede considerarse como una opción terapéutica eficaz en algunas situaciones en los pacientes con IRC.
- Existen datos que sugieren que la enoxaparina sería la HBPM de elección dado que su perfil farmacocinético es más previsible en estos pacientes, permitiendo ajustar la dosis en función del grado de afectación renal.

Anticoagulantes orales

- El tratamiento con anticoagulantes orales es ya complejo en pacientes con función renal conservada y esta complejidad se incrementa en pacientes con IRC. Las características farmacocinéticas¹⁰⁵¹, la hemodiálisis periódica, variaciones en niveles de albúmina y polimedicación de los pacientes con IRC dificulta la monitorización de los anticoagulantes orales. Estudios recientes sugieren que los anticoagulantes orales tipo warfarina pueden causar calcificaciones vasculares en los pacientes con IRC al interferir con inhibidores de la calcificación que son también vitamino-K dependientes^{1053,1054}.
- El riesgo inherente de hemorragias por tratamiento con anticoagulantes orales está aumentado en los pacientes con IRC [61]. Existen algunos estudios que sugieren que dosis bajas fijas de warfarina podrían utilizarse en pacientes con IRC sometidos a diálisis peritoneal sin que exista un incremento en el riesgo de sangrado¹⁰⁵¹.

Otros inhibidores de la trombina

- La eliminación renal de la hirudina está interferida en los pacientes con IRC^{1075,1076}, aunque es posible que con una adecuación de la dosis y de las pautas de administración se pudiera reducir el riesgo de sangrado¹⁰⁷⁷. Actualmente los antitrombóticos directos están indicados como sustitutos del tratamiento con heparina en pacientes que desarrollan trombosis por anticuerpos contra la heparina.
- La eliminación renal del ximelagatrán está alterada y el riesgo de hemorragia aumentado en pacientes con insuficiencia renal grave¹⁰⁷⁸. Sin embargo, es interesante destacar que estudios preliminares en enfermos con IRC indican que existe la posibilidad de ajustar las dosis o ampliar los intervalos de administración para reducir el riesgo de sangrado¹⁰⁷⁸. Será importante seguir el desarrollo de estos estudios en los pacientes con IRC.

GP: glicoproteína.

ciencia cardíaca congestiva, enfermedad coronaria o enfermedad valvular)^{40,365}. La aspirina (325 mg/día) puede utilizarse en pacientes de bajo riesgo o en los que no pueden darse cumarínicos por riesgo elevado de sangrado. En pacientes con insuficiencia renal y fibrilación auricular el uso de anticoagulación es controvertido dado el mayor riesgo de sangrado que presentan estos pacientes (Tabla 80). De hecho, la *anticoagulación ha sido desaconsejada* por algunos autores o guías en pacientes con insuficiencia renal avanzada^{360,365,1101}. Además, los estudios de intervención han excluido generalmente a pacientes con insuficiencia renal; por lo que no disponemos de datos suficientes sobre la eficacia y seguridad de la anticoagulación en estos pacientes. Los resultados de un estudio con una muestra relativamente pequeña demuestra que el riesgo de tromboembolismo en pacientes en diálisis con fibrilación auricular es muy elevado (4,6 veces superior) respecto a pacientes con ritmo sinusal³⁵⁵ aunque otro estudio retrospectivo no pudo demostrar una mayor incidencia de ACV en

pacientes dializados con fibrilación auricular, tanto si recibían anticoagulantes como si no³⁵⁶. Por otro lado, en un estudio retrospectivo el tratamiento anticoagulante en pacientes dializados aumentaba por cinco el riesgo de sangrado respecto a la población general que recibe cumarínicos y 2,3 veces respecto a la población en diálisis que no recibe cumarínicos. Sin embargo, los autores propusieron que dado el elevado riesgo de accidentes tromboembólicos en estos pacientes según su experiencia³⁶¹, y que las complicaciones hemorrágicas asociadas a la anticoagulación son principalmente del tracto digestivo y no fatales o invalidantes, debe valorarse de forma individual el riesgo-beneficio del tratamiento anticoagulante en los pacientes en diálisis con fibrilación auricular. Tampoco hay estudios prospectivos sobre eficacia y seguridad del tratamiento anticoagulante en pacientes con insuficiencia renal crónica o en trasplantados renales con fibrilación auricular.

Son necesarios pues estudios prospectivos amplios que analicen el riesgo de tromboembolismo y morbi-

mortalidad cardiovascular en los diferentes subgrupos de pacientes renales con fibrilación auricular, así como la eficacia y seguridad del tratamiento anticoagulante para poder cuantificar la relación riesgo-beneficio del mismo y poder hacer recomendaciones basadas en evidencias. Hasta que no dispongamos de estos estudios es razonable considerar las pautas de anticoagulación en pacientes con insuficiencia renal ligera-moderada o en trasplantados con función renal conservada. En pacientes con insuficiencia renal avanzada o en diálisis deberá hacerse una valoración de la relación riesgo-beneficio, dado el mayor riesgo de sangrado. La aspirina podría ser una buena alternativa, ya que, a pesar de ser menos eficaz que la anticoagulación, ha demostrado reducir el riesgo en pacientes no renales con fibrilación auricular, y su uso se asocia con un menor riesgo de sangrado en pacientes en diálisis¹⁰⁰⁵.

Los nuevos inhibidores de la trombina, como ximelagatrán, que presentan una eficacia similar en la prevención de eventos tromboembólicos en pacientes con fibrilación auricular, sin necesidad de monitorizar la coagulación, y con un menor riesgo de sangrado que los cumarínicos en la población general, podrían ser de utilidad en el tratamiento de la fibrilación auricular en los pacientes urémicos, aunque tampoco disponemos todavía de estudios de eficacia y seguridad de estos fármacos en pacientes renales.

CONSIDERACIONES FINALES

- En la actualidad apenas disponemos de estudios en los que se haya ensayado la eficacia y efectos secundarios de los tratamientos antitrombóticos en un número elevado de pacientes con IRC, en indicaciones específicas durante periodos prolongados.
- Existe la convicción de que el riesgo de sangrado reconocido en la IRC, esté produciendo una infrautilización de los tratamientos antitrombóticos en los pacientes renales.
- Aunque puedan diferenciarse tres estadios evolutivos en los pacientes renales: insuficiencia renal, diálisis y postrasplante, parece demostrado que el riesgo cardiovascular está elevado en los dos primeros y es muy probable que estos primeros estadios condicionen alteraciones vasculares que persistan en los pacientes ya trasplantados.
- La aspirina, a dosis bajas, debería usarse con mayor frecuencia en los enfermos renales. Las indicaciones van desde el mantenimiento de la permeabilidad del shunt, a la profilaxis del TVP/TEP o del riesgo embólico de la fibrilación auricular, pasando por la prevención primaria del riesgo cardiovascular y el tratamiento del IAM y del ACV.
- Los anticoagulantes orales deben ser monitorizados estrechamente cuando se utilicen en pacientes renales.
- Las heparinas utilizadas con finalidad terapéutica deben emplearse en lo posible durante períodos cortos. Aunque las HBPM sean aparentemente más fáciles de usar que las HNF, sus efectos son más prolongados y difíciles de controlar o revertir.
- Estudios preliminares con nuevos inhibidores de la trombina, como ximelagatrán, parecen indicar que existe la posibilidad de ajustar las dosis o ampliar los intervalos de administración para reducir el riesgo de sangrado en los pacientes con IRC. Estos nuevos inhibidores de la trombina podrían ofrecer alternativas más seguras para la anticoagulación en pacientes renales.
- El mantenimiento del hematocrito en niveles óptimos disminuye el riesgo de efectos secundarios hemorrágicos de los tratamientos antitrombóticos.