

Clínica Quirúrgica

**Tema 1.24. Anticoagulación y anestesia. Antivitamínicos K.
Nuevos anticoagulantes orales (nacos). Antiagregantes**



Fernando Luis Hernández de la Fuente
José Manuel Rabanal Llevot

Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas

Este tema se publica bajo Licencia:

[Creative Commons BY-NC-SA 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)



ANTICOAGULACIÓN Y ANESTESIA. ANTIVITAMÍNICOS K. NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES (NACOS). ANTIAGREGANTES.

1. INTRODUCCIÓN

Las trombosis arteriales y venosas son causa frecuente de infarto de miocardio, accidentes cerebrales agudos, isquemia de miembros y embolias pulmonares.

La base de todo este proceso es la presencia de una placa de ateroma en la pared del vaso arterial, que se rompe y desencadena un mecanismo de adhesión, activación y agregación plaquetaria, con la activación de la cascada de la coagulación y la consecuente formación de un trombo que provocará distintos grados de obstrucción.

Los fármacos anticoagulantes y antiagregantes se utilizan para prevenir y tratar los procesos patológicos provocados por dichos trombos.

A modo de recordatorio las siguientes imágenes con las vías de la coagulación y la formación del coágulo.

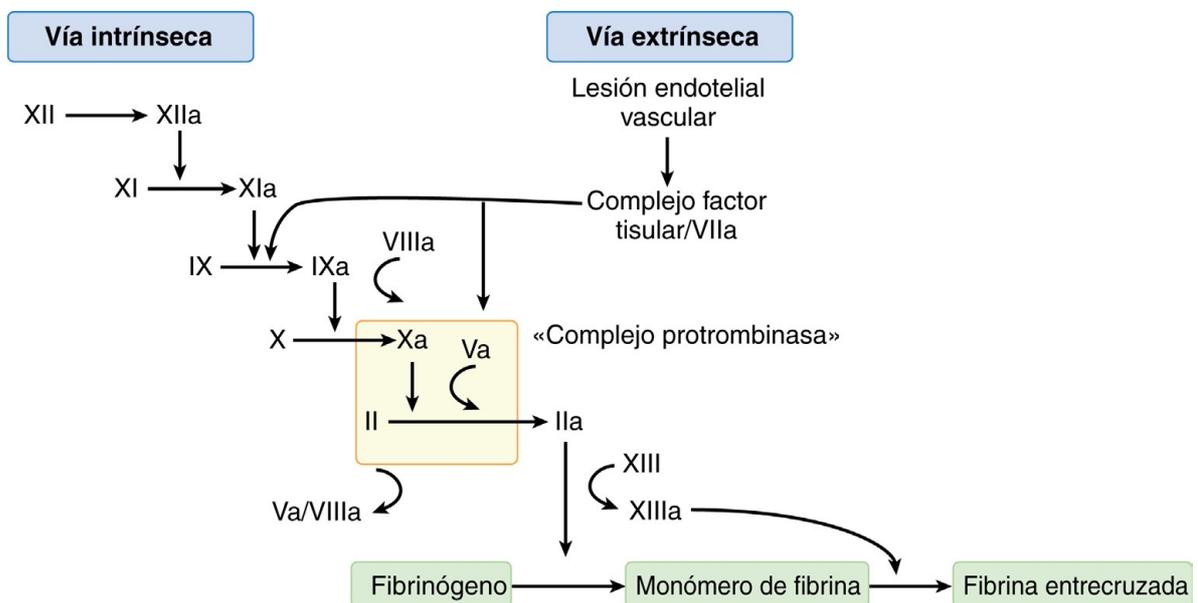


Figura 1. Representación de la cascada clásica de la coagulación con la incorporación de las vías extrínseca e intrínseca

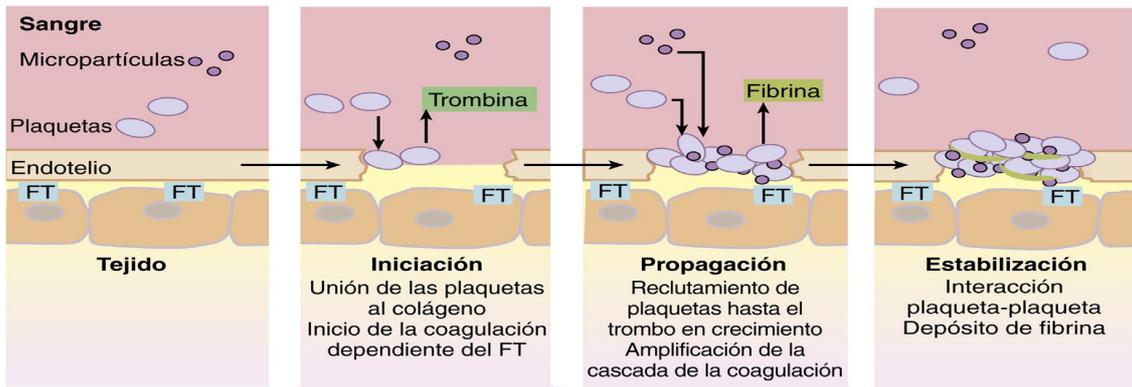


Figura 2. Formación del coágulo en el lugar de la lesión vascular. Esta expone el factor tisular (FT) subendotelial que inicia la hemostasia mediada por el plasma a través de la vía extrínseca. La vía intrínseca amplifica aún más la generación de trombina y fibrina. Las plaquetas se adhieren al colágeno expuesto, con lo que experimentan una activación que da lugar al reclutamiento y a la agregación de un mayor número de ellas.

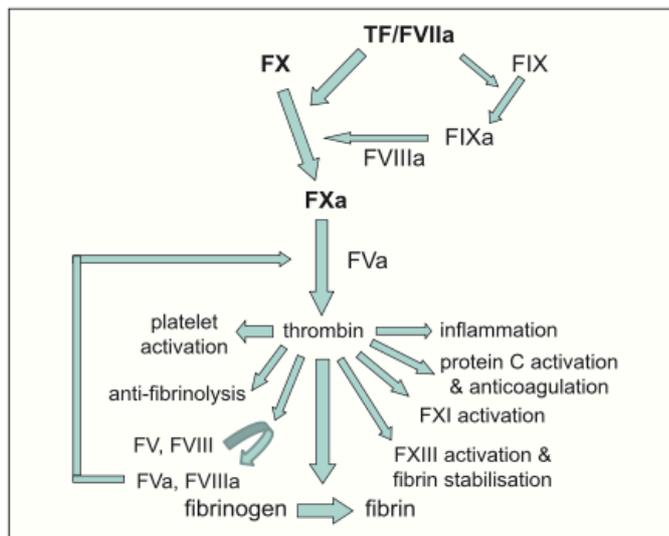
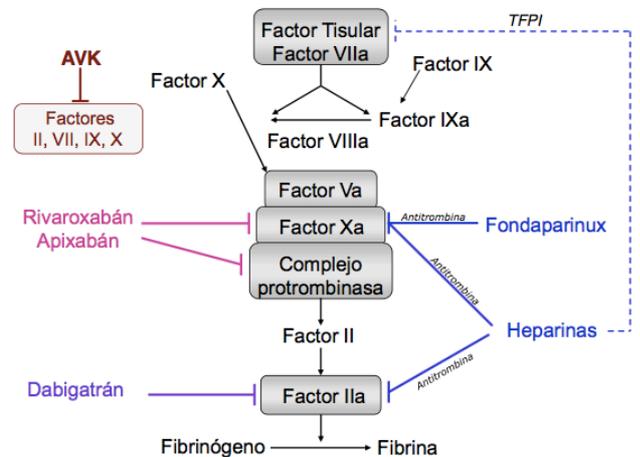
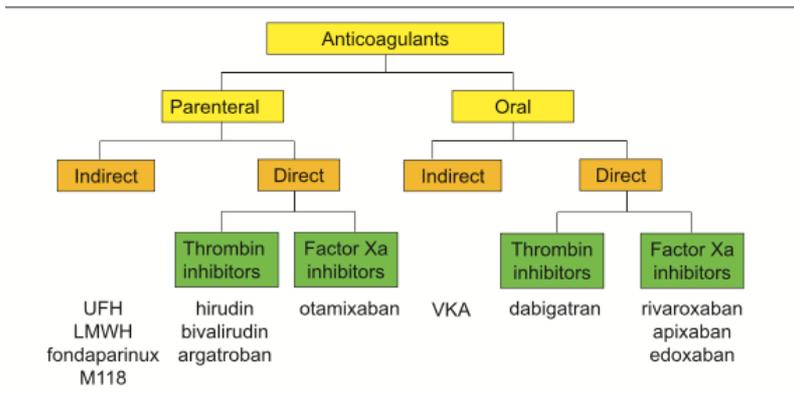


Figure 2: Multiple actions of thrombin. As the final coagulation enzyme, thrombin exerts multiple biological actions, only one of which, the best recognised over time, is the cleavage of fibrinogen to generate fibrin. In addition, by engaging protease-activated receptors (PARs)-1 and -4 present in platelets and multiple cell types, thrombin promotes platelet activation and aggregation; and exerts pro-inflammatory actions. Thrombin also amplifies clotting by activating coagulation FXI and the cofactors FV and FVIII into FVa and FVIIIa, respectively; and it stabilises clots by activating FXIII. Thrombin also exerts anti-fibrinolytic actions, through the activation of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI), providing a molecular link between coagulation and inhibition of fibrinolysis; thrombin promotes the activation of protein C and protein S, two natural vitamin K-dependent anticoagulant proteins that contain the coagulation process by inactivating FVa and FVIIIa.

2. ANTICOAGULANTES



2.1. Anticoagulantes parenterales

2.1.1. *Heparina no fraccionada* (cálcica o sódica)

- Polisacárido sulfatado que se aísla de tejidos de mamíferos ricos en mastocitos, y, en particular, de la mucosa intestinal del cerdo.

- Requiere la antitrombina como cofactor. Al unirse a la antitrombina, la convierte en un inhibidor muy rápido de la trombina (factor IIa). Los factores de coagulación sobre los que actúa son el IIa y el Xa. El efecto anticoagulante es heterogéneo, y al entrar en la circulación, la HNF se une a diferentes proteínas plasmáticas, lo que reduce su efecto anticoagulante y contribuye a la variabilidad.

- Su acción no es predecible y requiere monitorización mediante el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), que deberá mantenerse entre dos y tres veces el valor normal. Más recientemente se está difundiendo el uso de la concentración terapéutica de antifactor Xa (intervalo 0,3-0,7 U/ ml).

- Puede administrarse por vía subcutánea como profilaxis, en dosis de unas 5.000 U dos o tres veces al día, o de forma intravenosa, esta última con fines terapéuticos, con dosis inicial de 5.000 U o 70-80 U/kg, seguida de 12-15-18 U/h.

- Sus efectos secundarios son la hemorragia, que se corrige con *sulfato de protamina* en una proporción de 1 mg por cada 100 U de heparina, y la trombocitopenia inducida por heparina (TIH), tanto precoz como tardía. El tratamiento consiste en suspender la heparina y administrar anticoagulantes alternativos (p. ej., hirudina). Otros efectos son la osteoporosis y la elevación de las transaminasas.

- Para la realización de una técnica locoregional o la retirada de un catéter se suspenderá al menos 4 horas antes, debiendo solicitarse además pruebas de coagulación y recuento plaquetario. Tras la realización de la técnica de anestesia, el intervalo de seguridad será de al menos 1 hora. Si la técnica resultó hemorrágica, deberá desaconsejarse la administración al menos hasta 6 horas después

Heparina No Fraccionada (HNF)	Heparina Bajo Peso Molecular (HBPM)
. Acción indirecta (antitrombina III/Factor Xa-IIa)	. Acción directa (antitrombina III)
. Farmacocinética no lineal (v ½ 60-90 min)	. Deriva de la HNF (v ½ + larga = 3-6 h)
. Unión proteínas plasmáticas y células	. ↓ Unión proteínas plasmáticas y células
. Eliminación celular y renal	. Dosis-respuesta más predecible
. Monitorización: TTPa	. Eliminación renal
. Limitaciones:	. Monitorización: No se recomienda
sagrado	Nivel anti Xa (obesidad, E. renal)
trombocitopenia	. Menor incidencia de:
osteoporosis	trombocitopenia
cutáneas: necrosis, alopecia	osteoporosis
hipersensibilidad	

	Nombre comercial	PM medio (kD)	Vida media	Pico Acción (sc) (h)	Relación anti Xa - anti IIa	Bio-disponibilidad (%) (sc)	Acumulación Insuficiencia Renal
Bemiparina	Hibor	3.6	5	2-4	8,0	96	SI
Enoxaparina	Clexane	4.5	4,5	3-4	4,1	90-92	SI
Nadroparina	Fraxiparina	4.3	3,3	3	3,5	98	SI
Dalteparina	Fragmin	5.7	3-5	3-4	2,4	90	?
Tinzaparina	Innohep	6.5	3,5	4-6	1,9	90	NO
HNF		15.000	0,5-2,5	3	1,0	10 - 40	NO
Fondaparinux	Arixtra	1,7	17-21	2		100	SI

2.1.2. Heparinas de bajo peso molecular (ardeparina, dalteparina, enoxaparina, nadroparina, reviparina, tinzaparina)

- Tienen un peso molecular tres veces inferior a la HNF, con un mecanismo de acción similar, un cociente antifactor Xa/IIa entre 2:1 y 4:1, y una respuesta anticoagulante predecible.

- Las diferencias (anticoagulantes, farmacocinéticas) respecto a la HNF se explican por su menor grado de unión a proteínas y células.

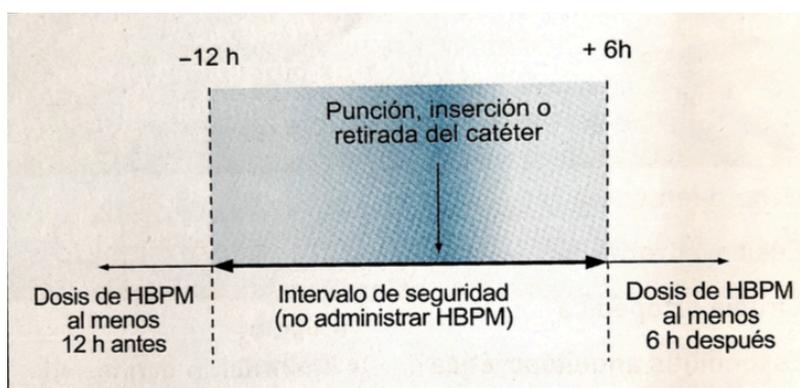
- Tienen un menor riesgo de TIH y de osteopenia.

- Se administran por vía subcutánea, en una o dos dosis al día ajustadas al peso (1 mg/ kg) como tratamiento, y en dosis fijas para la tromboprolifaxis.

- No requieren controles de laboratorio. Sin embargo, en los pacientes con peso superior a 100 kg o inferior a 50 kg se aconseja medir la dosis ajustada al peso por la actividad antifactor Xa. En pacientes con aclaramiento de creatinina (CICr) inferior a 30 ml/min se recomienda el uso de HNF, o bien disminuir la dosis de HBPM al 50%. Durante el embarazo se recomienda monitorizar la actividad anti-Xa.

- La protamina neutraliza la actividad anti-IIa de las HBPM, normaliza el TTPa y el tiempo de trombina (TT), y se recomienda utilizar protamina 1 mg/100 U anti-Xa en caso de sangrado.

- Los tiempos de seguridad establecidos para la práctica anestésica neuroaxial en pacientes medicados con HBPM a dosis preventivas son:



- Si la HBPM se emplea a dosis anticoagulantes, el intervalo de seguridad desde la última dosis hasta la realización de una técnica es de 24 horas. La siguiente dosis anticoagulante se administrará como mínimo 6 horas tras la realización de la técnica.

2.1.3. Inhibidores directos del factor Xa: fondaparinux e idraparinux

a) Fondaparinux

- Análogo sintético del pentasacárido de la HNF y las HBPM que permite su unión a la antitrombina. Modificaciones respecto al pentasacárido nativo lo hacen más específico para la antitrombina.

- A diferencia de las heparinas, no es inactivado por proteínas e incrementa su vida media.

- Las dosis terapéuticas de fondaparinux alteran poco el TTPa, el tiempo de cefalina (TC) o el TT. Se mide mediante anti-Xa. La variabilidad de su efecto es escasa, por lo que no requiere monitorización ni ajuste de la dosis. No se une a las plaquetas y por tanto no induce TIH, por lo cual se utiliza como alternativa en el tratamiento de la TIH.

- Se administra por vía subcutánea una vez al día, ya que tiene una vida media de 17 h y no se inactiva por la protamina, aunque en caso de sangrado puede utilizarse el factor VIIa.

- En la profiaxis de la trombosis se administra una dosis de 2,5 mg/ día por vía subcutánea. En la trombosis venosa profunda y en la tromboembolia pulmonar se emplea por vía subcutánea: 7,5 mg para pesos entre 50 y 100 kg. En el síndrome coronario agudo (SCA), el fondaparinux en dosis de 2,5 mg/ día por vía subcutánea muestra un beneficio estadístico significativo en los episodios cardíacos adversos y disminución en el riesgo de sangrado (OASIS 5 y 6). En pacientes que van a ser sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP) se aconseja su uso junto a HNF para evitar la trombosis del catéter.

- Si se emplea anestesia general o técnica subaracnoidea, la administración del fármaco será 6-8 horas después de finalizada la cirugía. En el caso de punción hemorrágica se desaconseja su empleo como tromboprevención. Si se emplea una técnica epidural con catéter continuo, el inicio de la tromboprevención será a las 6-8 horas de finalización de la cirugía. La retirada del catéter se realizará transcurridas 36 horas desde la dosis previa del fármaco, debiendo administrarse la siguiente dosis 12 horas después de la retirada del catéter. Algunos autores y recomendaciones desaconsejan el empleo de catéteres en los pacientes que reciben fondaparinux por falta de evidencia en la seguridad de esta práctica.

b) ***Idraparinux***

- Derivado del anterior. Tiene una vida media plasmática de 130 h y está siendo evaluado en estudios clínicos de fase III.

2.1.4. Inhibidores directos de la trombina: *hirudina* y otros

a) ***Hirudina*** es el inhibidor natural más potente de la trombina, con una vida media plasmática de 60 min. En la actualidad puede considerarse como alternativa útil en pacientes con TIH tardías secundarias al uso de heparinas.

b) ***Bivalidurina*** es un análogo sintético de la hirudina e inhibidor bivalente de la trombina. Tiene una vida media plasmática de 25 min, la más corta de todos ellos, y su uso es habitual en las salas de cateterismo cardíaco al disminuir el riesgo de hemorragia, la mortalidad, el número de reinfartos (estudio HORIZONS-AMI) y constituye una alternativa en pacientes con TIH que van a ser sometidos a ICP.

c) En este mismo grupo se encuentra la ***desidurina***, que es un análogo sintético de la hirudina. La ***lepidurina*** es una hirudina recombinante y se acumula en pacientes con fallo renal. El ***argatrobán*** es metabolizado en el hígado, tiene una vida media plasmática de 45 min, y prolonga el TTPa y el índice internacional normalizado (INR), lo que constituye un problema para el paso a la anticoagulación oral.

2.2. Anticoagulantes orales

Los anticoagulantes orales clásicos son los denominados *antagonistas de la vitamina K*: warfarina y acenocumarol. Entre los nuevos preparados se encuentran dos grupos: *los inhibidores directos de la trombina* (dabigatrán) y *los antagonistas directos del factor Xa* (rivoxabán y apixabán).

2.2.1. Antagonistas de la vitamina K

- Actúan como inhibidores competitivos de la vitamina K inhibiendo las reacciones de carboxilación necesarias para la síntesis de diversas proteínas de la coagulación (factores II, VII, IX y X y proteínas C y S). La **warfarina** se emplea más en los países anglosajones; en España es más frecuente el uso del **acenocumarol**.

	Acenocumarol Sinrom® 1 mg – 4 mg	Warfarina Aldocumar® 1 mg, 4 mg, 5mg, 10 mg
Absorción	Gastrointestinal	
Metabolismo	Hepático	
Eliminación	Renal	
Semivida plasmática	5 – 9 horas	30 - 40 horas
Efecto máximo	36 – 48 horas	36 – 72 horas
Duración del efecto	1,5 – 2 días	2 – 5 días

- Se administra por vía oral y su acción terapéutica se alcanza en general a las 48-72 h de haberse iniciado el tratamiento.

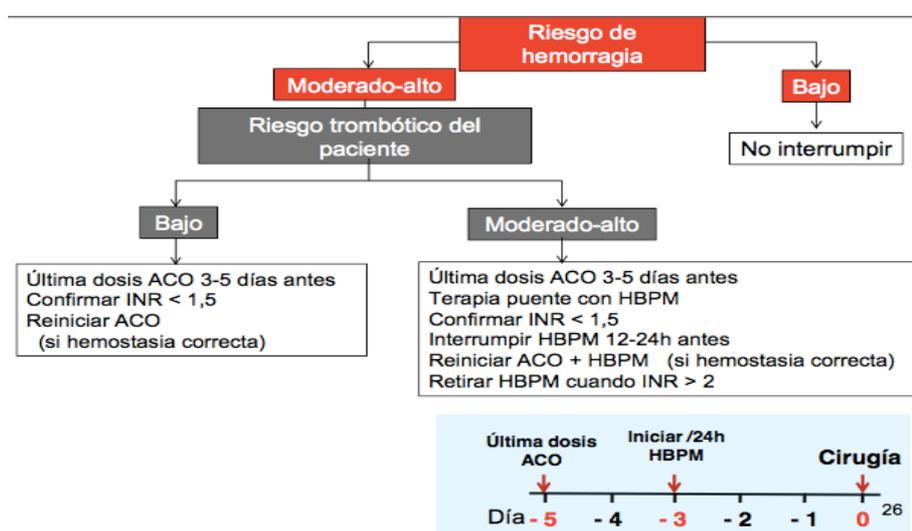
- El ajuste de la dosis se hace mediante control analítico con el tiempo de protrombina. El INR es la forma correcta de expresar los resultados en pacientes en tratamiento anticoagulante oral. En general, un INR entre 2 y 3 es el recomendado para la mayoría de las indicaciones de uso, salvo en pacientes portadores de prótesis valvulares mecánicas, en los que se recomienda un INR entre 2,5 y 3,5. La warfarina tiene una vida media de unas 40 h, más prolongada que la del acenocumarol.

- Los efectos secundarios son fundamentalmente hemorrágicos. El antídoto es la vitamina K. En situaciones de emergencia se utiliza el complejo protrombínico (30 mg/kg).

- Es recomendable la monitorización del INR antes de realizar cualquier bloqueo, teniendo en cuenta que INR<1.5 no suele existir mayor riesgo, INR 1.5-1.75 el riesgo parece aumentado e INR >1.75 se considera

contraindicación para la realización de un bloqueo neuroaxial. Si hay que anticoagular a un paciente con catéter, es recomendable realizarlo con un fármaco distinto a los orales (preferentemente HNF), hasta la retirada del catéter. Se aconseja que los paciente que toman dichos medicamentos realicen una pauta de retirada y sustitución por otro anticoagulante (preferentemente HBPM) antes de una intervención

- Se desaconseja la realización de una técnica regional si no se han retirado los fármacos al menos 3-5 días antes (acenocumarol y warfarina, respectivamente), con monitorización del INR antes de la realización de la técnica (nivel hemostático mínimo INR < 1.5)



2.2.2 Nuevos anticoagulantes orales

En la table 3 se indican las características de los inhibidores directos de la trombina (**dabigatrán**) y los antagonistas directos del factor Xa (**rivaroxabán** y **apixabán**).

TABLA 9.2-1 Características de los nuevos anticoagulantes orales

	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán
Inhibe	Trombina	Factor Xa	Factor Xa
Administración	Oral	Oral	Oral
Profármaco	Sí	No	No
Biodisponibilidad (%)	6	> 80	> 50
Vida media (h)	14-17	9	9-14
Interacción con fármacos	Inhibidores de la bomba de protones Disminuir la dosis en pacientes tratados con: amiodarona, verapamilo o claritromicina	Inhibidor potente del CYP3A4 y glucoproteína P (azoles, rifampicina, fenitoína, carbamazepina o fenobarbital)	Inhibidor potente del CYP3A4 y glucoproteína P
Dosis	ClCr > 30 ml/min: 150 mg/12 h ClCr 15-30 ml/min: 75 mg	10 mg 6-8 h posquirúrgico durante 2-5 semanas	
Efectos adversos	Dispepsia, náuseas, vómitos, fiebre, estreñimiento	Hemorragias en pacientes obesos y delgados	
Excreción renal (%)	80	66	25
Contraindicado	ClCr < 15 ml/min Si quinidina	IR grave	
Seguridad en el embarazo	No	No	No
Antídoto	No	No	No
Indicaciones	Prevención tromboembólica en cirugía ortopédica de cadera y rodilla Aprobado en fibrilación auricular (guía AHA 2011)	Prevención tromboembólica en cirugía ortopédica de cadera y rodilla	Estudios de fase III en la enfermedad tromboembólica y síndrome coronario agudo

Edoxabán es uno de los últimos NACOs, es un inhibidor altamente selectivo, directo y reversible del factor Xa, la serina proteasa que se encuentra en la última vía común de la cascada de coagulación. Edoxabán inhibe el factor Xa libre y la actividad de la protrombinasa. La inhibición del factor Xa en la cascada de coagulación reduce la producción de trombina, prolonga el tiempo de coagulación y reduce el riesgo de formación de trombos.

Otros fármacos como el **otamixabán** están en fase de estudio.

El principal problema que tenemos es a la hora de su manejo ante una urgencia o sangrado. En la siguiente tabla se compara el riesgo de sangrado de los NACOs frente a los antivitaminas K

Table 1 Risk of bleeding with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation (rates per 100 patients-years)

	Dabigatran 110 mg b.i.d. ^{3,4}	Dabigatran 150 mg b.i.d. ^{3,4}	Rivaroxaban 20 mg o.d. ⁷	Apixaban 5 mg b.i.d. ⁵	Edoxaban 30 mg o.d. ⁶	Edoxaban 60 mg o.d. ⁶
Major bleeding	2.87 vs. 3.57	3.32 vs. 3.57	3.60 vs. 3.40	2.13 vs. 3.09	1.61 vs. 3.43	2.75 vs. 3.43
Major plus NMCR	NA	NA	20.7 vs. 20.3	4.07 vs. 6.01	7.97 vs. 3.02	11.10 vs. 3.02
ICH	0.23 vs. 0.74	0.30 vs. 0.74	0.50 vs. 0.70	0.33 vs. 0.80	0.26 vs. 0.85	0.39 vs. 0.85
Major GI bleeding	1.12 vs. 1.02	1.51 vs. 1.02	3.20 vs. 2.20	0.76 vs. 0.86	0.82 vs. 1.23	1.51 vs. 1.23

These data derive from separate studies comparing each NOAC to VKA; there are no head-to-head studies between NOACs. b.i.d., twice daily; o.d., once daily; GI, gastrointestinal; ICH, intracranial haemorrhage; NA, not applicable; NMCR, non-major clinically relevant.

En cuanto a las estrategias podríamos resumirlas en la siguiente figura

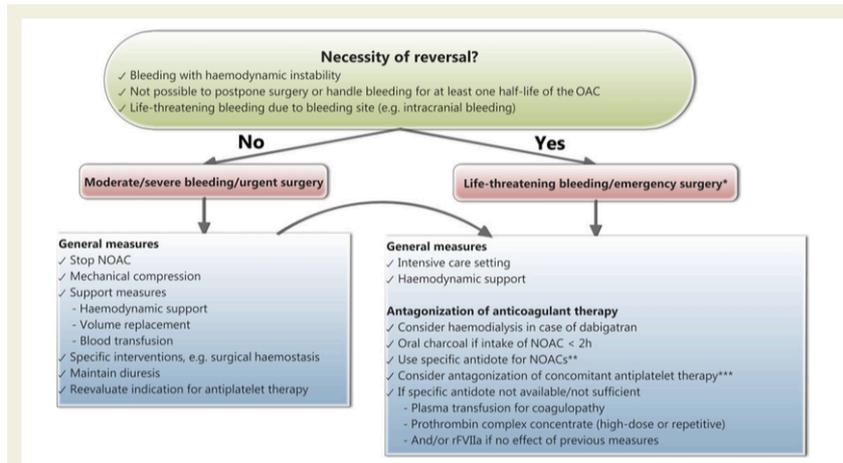


Figure 1 Practical management of the reversal of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *: requiring normal haemostasis (for other conditions than bleeding); **: when approved by respective regulatory authorities; idarucizumab has been approved for reversal of the effect of dabigatran by the European Medicines Agency and the U.S. Food and Drug Administration; ***: antagonization of concomitant anti-platelet therapy; • Reconsider combination therapy and hold off anti-platelet therapy until safe/appropriate to restart. • Consider platelet transfusion if receiving irreversible anti-platelet drug (aspirin, clopidogrel, and prasugrel) or thrombocytopenia. • Consider specific antidote (MEDI2452) if receiving ticagrelor and when antidote approved by respective regulatory authorities and available.

Manejo de los anticoagulantes orales directos en cirugía urgente y sangrado

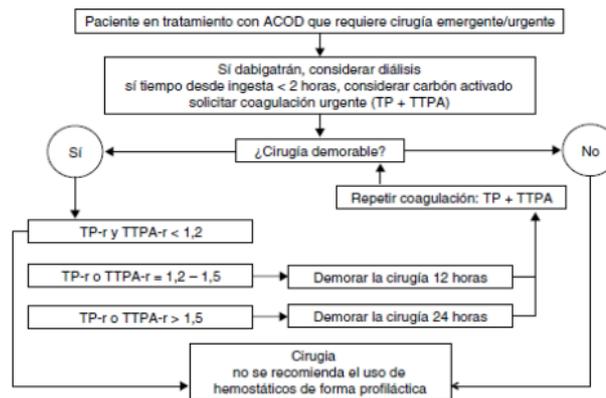


Figura 1 Propuesta de manejo de los anticoagulantes orales directos en situaciones de cirugía urgente.

F Hidalgo et al. Rev Esp Anestesiol Reanim 2015

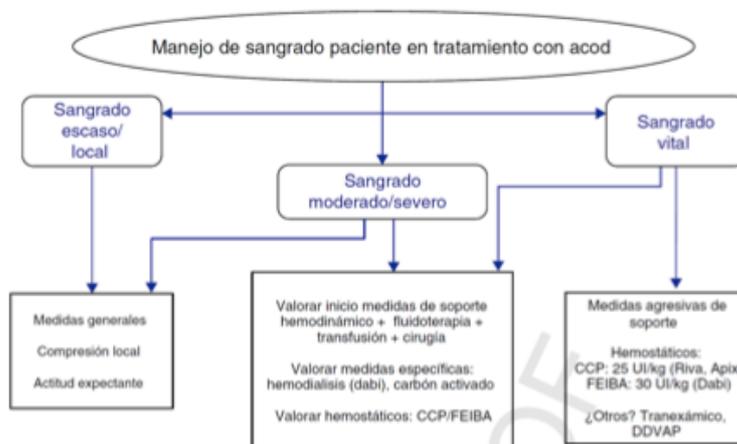


Figura 2 Propuesta de manejo del sangrado relacionado con los anticoagulantes orales directos.

Nuevos Anticoagulantes Orales (NACO)		Tiempo mínimo Interrupción preoperatoria	
Fármaco	Rivaroxabán (Xarelto®) Apixabán (Eliquis®) Anti-Xa	Dabigatrán (Pradaxa®) Anti-II (TTPA)	
CrCl (ml/min)	>50 30-50	>50 30-50	
Bajo riesgo hemorrágico de la cirugía	1 d 2 d	2 d 3 d	
Moderado-alto riesgo hemorrágico de la cirugía	2 d 3 d	3 d 4 d	
Si el paciente tiene Alto riesgo trombótico: Se sugiere terapia puente →			

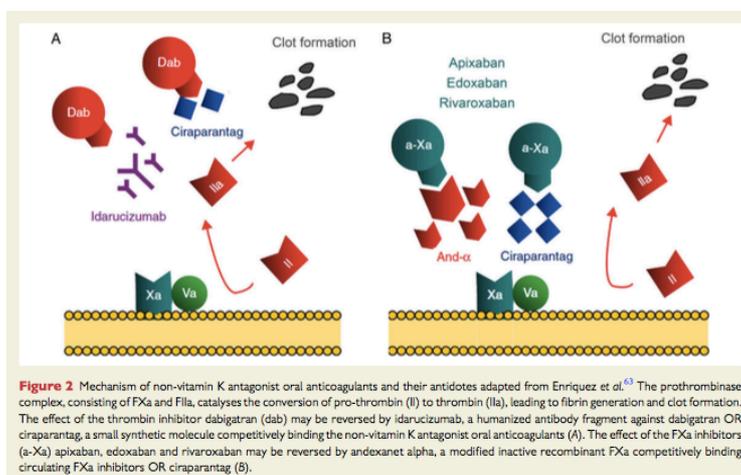
Nuevos agentes reversores para los NACOS

Table 2 New reversal agents for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants

	Idarucizumab	Andexanet	Ciraparantag (PER977)
Target	Dabigatran	Oral direct factor Xa-inhibitors, low-molecular-weight heparins and fondaparinux	Oral direct factor Xa and IIa inhibitors, low-molecular-weight heparins, un-fractionated heparin and fondaparinux
Structure	Humanized Fab fragment	Human rFXa variant	Synthetic small molecule
Immediate onset of reversal (<10 min)	Yes	Yes	Yes
Duration of effect	(12 to) 24 h	2 h	24 h
Re-administration possible	Yes, after 24 h	Unknown	Currently tested (NCT02207257)
Tested in healthy volunteers	Yes (NCT020287809)	Yes	Yes (NCT01826266, NCT02207257)
Elderly	Yes	Yes (NCT022207725)	No
Renally impaired	Yes	No	No
Tested in patients	Successful reversal of the specific effect of dabigatran (NCT02104947)	Ongoing (NCT02329327)	No
Pro-coagulation signals	No	Decrease of tissue factor pathway inhibitor activity	No

The clinical development program for Ciraparantag is currently at the Phase II stage, it is not possible to comment on the dose that will be studied in the Phase III trial and which is therefore more likely to be approved for clinical use.

Mecanismo de acción de los NACOS y los antidotos



Antes del uso de los reversores hay que tener en cuenta unas consideraciones farmacológicas y consideraciones clínicas

- Consideraciones farmacológicas
 - o Identificación del NACO y dosis
 - o Tiempo transcurrido desde la última dosis
 - o Función renal
 - o Función hepática y signos de coagulopatía
 - o Test específicos de anticoagulación o, si no es posible, test de screening (TTPa, TP, actividad antiFXa)
- Consideraciones clínicas
 - o Signos de inestabilidad hemodinámica
 - o Identificación de punto sangrante
 - o Causa de la cirugía de urgencia
 - o Evaluación del riesgo tromboembólico y el riesgo de sangrado

3. AGENTES ANTIAGREGANTES

Los fármacos antiagregantes plaquetarios interfieren en el proceso de activación, incluida la adhesión, liberación y/o agregación, con un impacto medible sobre el riesgo de trombosis arterial, que implica un aumento en el riesgo de sangrado.

Para la realización de una técnica regional neuroaxial o regional periférica profunda en paciente bajo los efectos de AAS administrado de forma crónica a dosis antiagregantes (75-300mg/24h) no supone, por sí mismo, un incremento del riesgo de sangrado a nivel de la punción. En el caso de la toma de Clopidogrel no está recomendada la realización hasta que transcurran 5 días.

3.1. Inhibidores de la activación plaquetaria

3.1.1. Inhibidores de la COX

El **ácido acetilsalicílico** (AAS) es un inhibidor irreversible de la ciclooxigenasa (COX), por acetilación del residuo 529 de la serina, que bloquea de manera permanente el canal de la COX en la plaqueta, inhibiendo la producción de

tromboxano A₂ y, de este modo, la activación y la agregación plaquetaria. El AAS es rápidamente absorbido en el estómago y el intestino superior después de su ingesta sin cubierta entérica, con niveles plasmáticos evidentes después de 30 a 40 min, e inhibición de la función plaquetaria evidente desde la primera hora de la ingestión. Tiene una biodisponibilidad del 40%. Al tratarse de un inhibidor irreversible, su efecto se mantiene en las plaquetas circulantes en el momento de la administración durante 8-10 días (vida media de las plaquetas). La relación dosis-beneficio ha sido ampliamente evaluada, siendo 75-100 mg/día la dosis suficiente con la que el balance trombosis frente a sangrado se ve equilibrado con una dosis de carga previa en el SCA de 300 mg.

3.1.2. *Antagonistas del receptor P2Y₁₂ (tienopiridinas)*

	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor
Clase de fármaco	Tienopiridina	Tienopiridina	Ciclopentil triazopiridina
Bioactivación	Sí, 2 oxidación	Si, 1 oxidación	No
Tiempo inicio acción	2-4 h	30 min.	30 min.
Inhibición máxima (%)	30-50 %	75-80 %	80-90 %
Unión Receptor	Irreversible	Irreversible	Reversible
Duración efecto	5-7 días	5-7 días	3-5 días

a) **Clopidogrel**

Es la tienopiridina más utilizada actualmente en el manejo de la enfermedad aterosclerótica. Su efecto es irreversible, por lo que se mantiene durante 8-10 días. Es un profármaco que sufre la inactivación del 85% (hidrólisis por esterasas) y dos pasos oxidativos hepáticos en el citocromo P-450 hasta llegar al metabolito activo. Su interacción con los inhibidores de la bomba de protones ha sido cuestionada, y mientras no se disponga de estudios concluyentes se prefiere el uso de otros protectores gástricos, así como precaución en la interacción con otros fármacos que compitan con el citocromo P-450.

La dosis de clopidogrel recomendada en el SCA es de 600 mg (inicio de la acción: 2 h) previo a intervencionismo coronario percutáneo, y de 300 mg (inicio de la acción: 6 h) en ausencia de éste, con una dosis de mantenimiento de 75 mg.

b) **Prasugrel**

Es una tienopiridina de tercera generación. Igual que el clopidogrel, es un profármaco, pero tiene la ventaja de no estar sometido al paso de hidrólisis e inactivación plasmática, y la llegada a metabolito activo consta de un único paso de oxidación, lo que aumenta en 10 veces la potencia del fármaco y produce un inicio de acción más rápido (30 min).

3.1.2 Antagonistas del receptor P2Y₁₂ (no tienopiridinas)

a) **Ticagrelor**

Antagonista directo reversible del P2Y₁₂, con efecto máximo a las 2h y una vida media de 6-12h. Se ha demostrado su superioridad (estudio PLATO) en relación con la disminución de mortalidad de causa vascular (infarto de miocardio, ictus) sin incremento del sangrado, pero con aumento significativo de otros efectos adversos, incremento de la creatinina sérica y del ácido úrico, disnea de causa no establecida, aumento de pausas sinusales, bradicardia sinusal y bloqueo auriculoventricular. Asimismo, el hecho de tener carácter reversible y que se administre dos veces al día lo convierte en un fármaco que requiere de una adecuada adherencia al tratamiento.

b) **Cangrelor**

Es similar al ticagrelor, pero de uso intravenoso; podría ser útil en la sustitución de clopidogrel/ prasugrel en pacientes de alto riesgo que deben ser sometidos procedimientos invasivos.

3.1.3 Inhibidor de la fosfodiesterasa III

El **cilostazol** es un inhibidor de la fosfodiesterasa III que incrementa los niveles de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc). No se recomienda en pacientes con insuficiencia cardíaca. Se utiliza en la enfermedad vascular periférica para el manejo de la claudicación intermitente.

3.1.4. Inhibidor del GMPc (dipiridamol)

Su uso es limitado debido a los efectos adversos.

3.1.5. Antagonistas del receptor de la trombina plaquetaria, tipo 1 (SCH 530348 y E5555)

Son antagonistas de los receptores activados por proteasas de la trombina 1 (PAR-1 y PAR-4). Está en fase de estudio.

3.2. Inhibidor de la agregación plaquetaria

Los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa son fármacos para uso intravenoso, disponibles para el manejo del SCA.

3.2.1. Abciximab

Anticuerpo monoclonal bloqueador reversible, con recuperación del 50% de la funcionalidad plaquetaria a las 24-48 h de haber nalizado la infusión.

3.2.2. Tirofiban

Derivado de la tirosina, con inhibición reversible y recuperación de la agregación plaquetaria superior al 50% después de 4 h de haber finalizado la infusión.

3.2.3. Eptifibatida

Heptapéptido cíclico sintético con recuperación de la agregación plaquetaria superior al 50% a las 4 h de finalizar la perfusión.

Recomendaciones para la anestesia neuroaxial y antiagregantes plaquetarios

Fármaco	SEDAR 2014	Escandinava 2010	Americana ASRA 2010	Europea ESA 2010	Great Britain & Ireland 2013
Aspirina(AAS)	No Sustituir dosis ↑ x 100 mg	12h-3 / 7días*	No	No	No
AINE	No Precaución Oxicams	Ver tabla	No	No	No
Triflusal	No Sustituir dosis ↑ x 300 mg	-----	-----	-----	-----
Dipiridamol	No Si asociado AAS: mantener AAS 100 mg	No	-----	-----	No
Cilostazol	No	-----	48h (+ aspirina)	42 h	-----
Ticlopidina	10 días	5 días	10-14 días	10 días	-----
Clopidogrel	5 días	5 días	5-7 días	7 días	7 días
Prasugrel	7 días	5 días ?	-----	7-10 días	7 días
Ticagrelor	5 días	-----	-----	5 días	5 días