



IV Reunión de Riesgo Vascular

**Toledo
6-8 Marzo 2008
Hotel Beatriz**

 **SEMI**
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA



NUEVOS ANTITROMBÓTICOS

Demetrio Sánchez Fuentes

Complejo Hospitalario de Ávila



ANTITROMBÓTICOS

TIPOS

- Anticoagulantes:
 - Heparinas
 - Anticoagulantes orales
- Antiagregantes
- Fibrinolíticos

USOS

- ETEV
- ATEROTROMBOSIS
- CARDIOEMBÓLICAS

INCONVENIENTES DEL SINTROM

- Hemorragias.
- Lento inicio de acción.
- Estrecho rango terapéutico.
- Gran variabilidad de la respuesta con interacción con fármacos y alimentos = Dificultad en la dosificación.
- Frecuentes controles.
- Los pacientes solo están 2/3 del tiempo en rango terapéutico.

INCONVENIENTES DE LAS HEPARINAS

H NO FRACCIONADA

- Hemorragias
- Necesidad monitorizar dosis +
- Trombopenia
- Osteoporosis

HBPM

- Hemorragias
- Necesidad monitorizar dosis $\pm$
- Trombopenia
- Osteoporosis

INCONVENIENTES DE LOS ANTIAGREGANTES

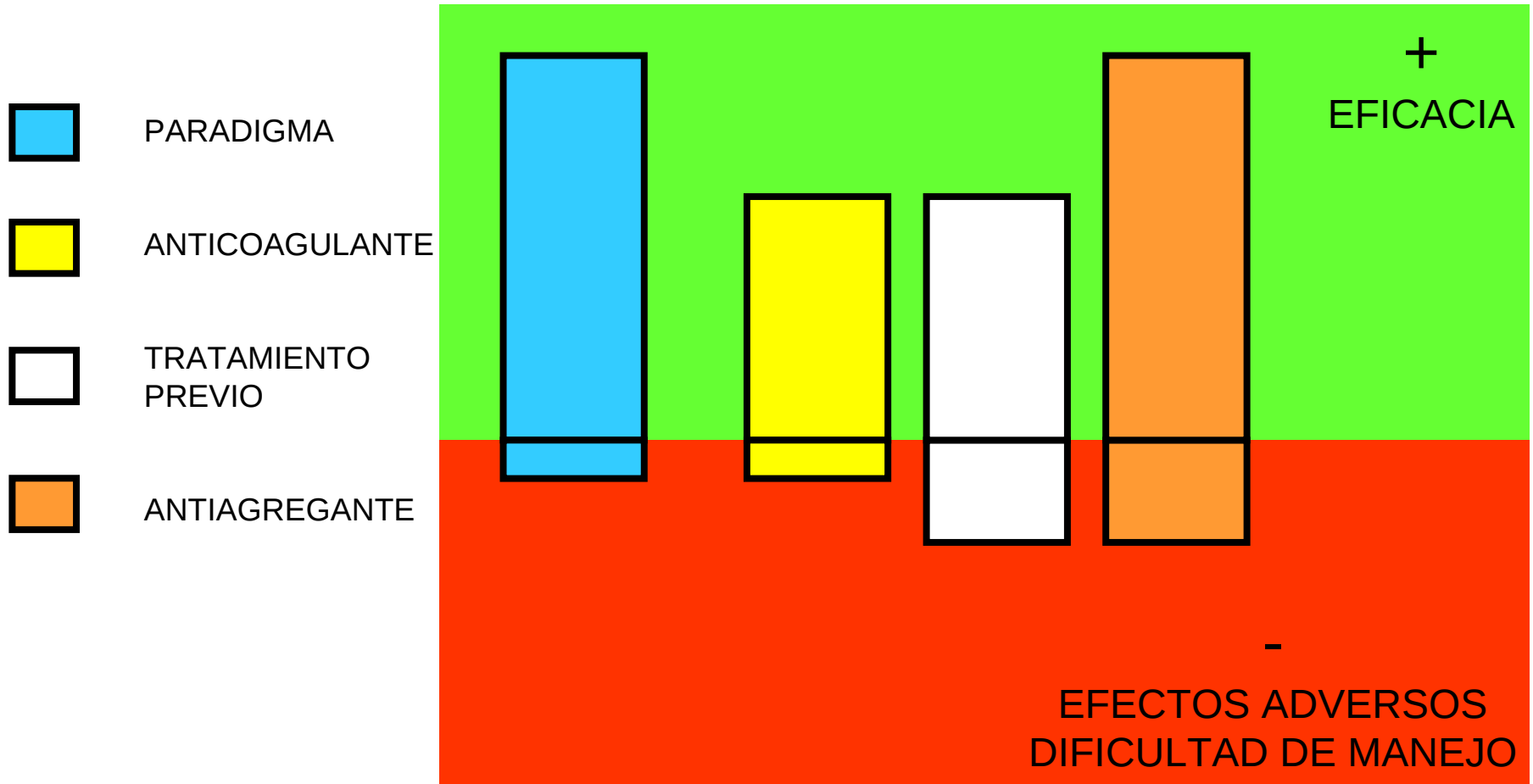
AAS

- Hemorragias
- Tinnitus
- Rash
- Reye

TIENOPIRIDINAS

- Hemorragias
- Diarrea
- Neutropenia
- PTT
- Rash

OBJETIVOS DE NUEVOS ANTITROMBÓTICOS



NUEVOS ANTICOAGULANTES

ANTICOAGULANTES



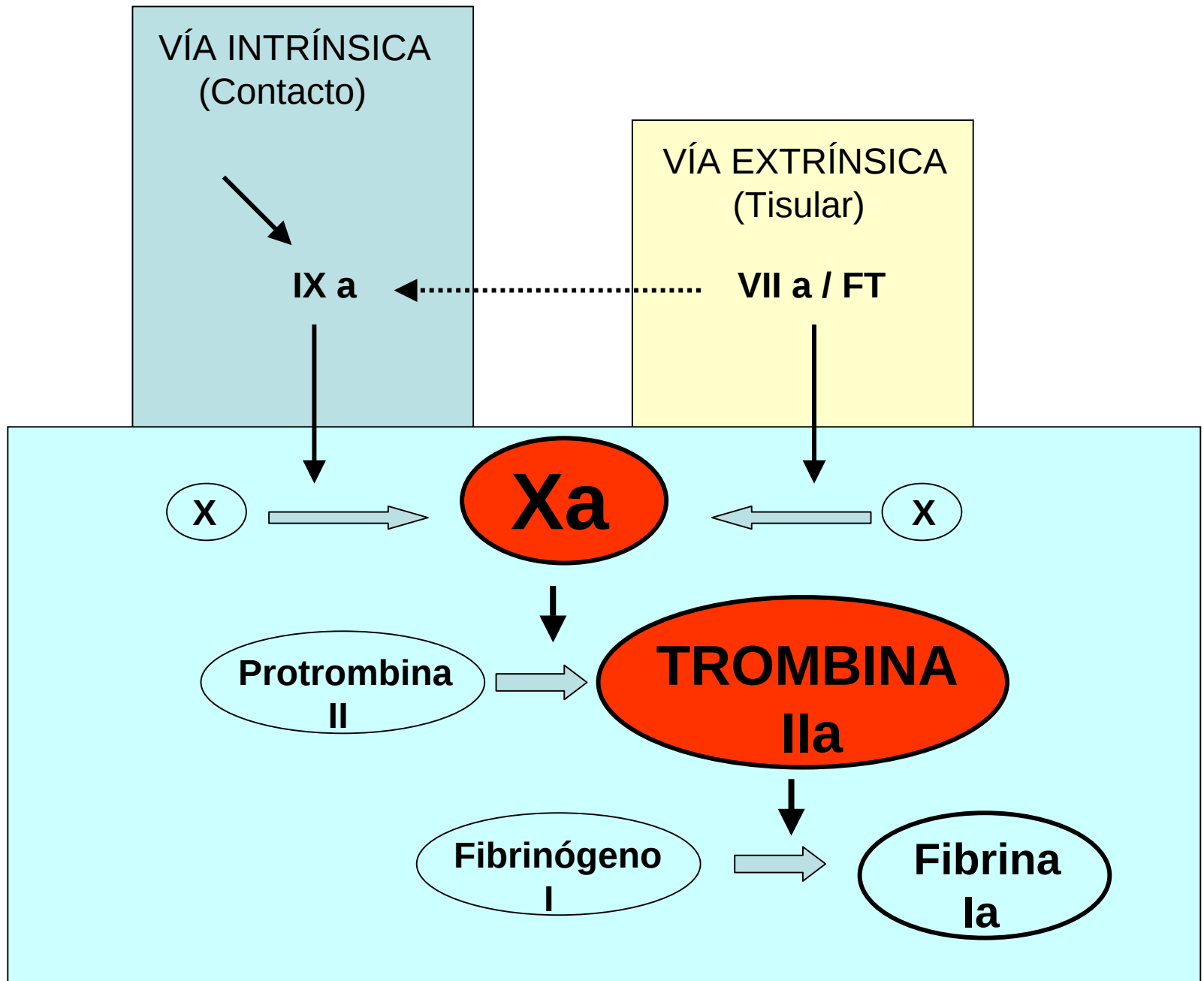
**BLOQUEO EN DIFERENTES
PUNTOS DE LA CASCADA DE
LA COAGULACIÓN PLASMÁTICA**

ANTIAGREGANTES

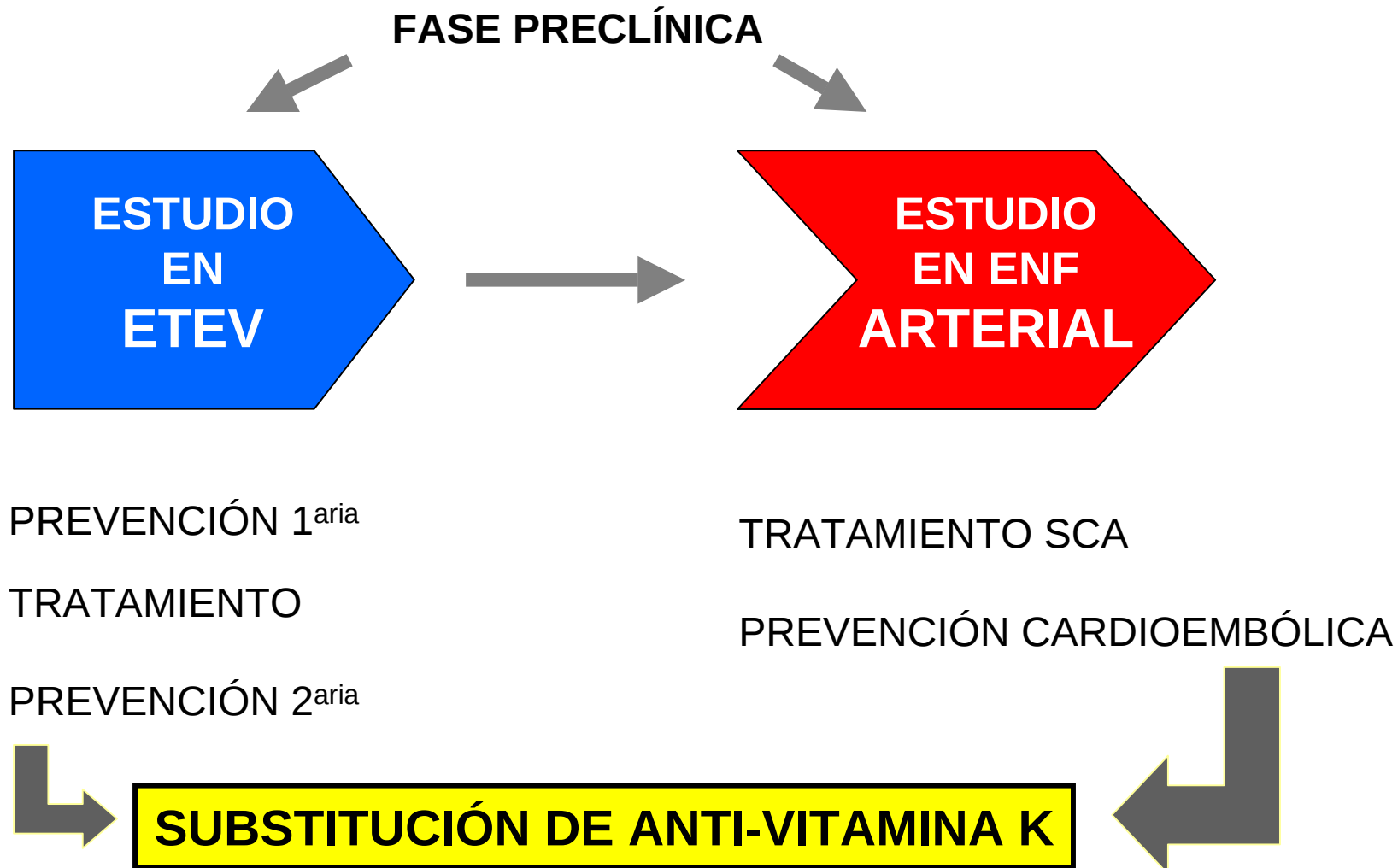


**ANTAGONIZAR DIFERENTES
RECEPTORES CELULARES**

NUEVOS ANTICOAGULANTES



DESARROLLO DE NUEVOS ANTICOAGULANTES



NUEVOS ANTICOAGULANTES

<i>PARENTERAL</i>	<i>DIANA</i>	<i>ORAL</i>
rFTPI NAPc2 F VIIai	INHIBIDORES FT / VIIa	
FONDAPARINUX IDRAPARINUX OTAMIXABAN	INHIBIDORES Xa	RIVAROXABAN RAZAXABAN APIXABAN
LEPIRUDINA BIVALIRUDINA ARGATROBAN	INHIBIDORES IIa	XIMELAGATRAN DABIGATRAN ODIPARCIL
rPCa TROMBOMODULINA	VIA PROTEINA C	

TROMBOPENIA INDUCIDA POR HEPARINA (TIH-II)

- Autorizados:
 - **LEPIRUDINA**
 - **BIVALURIDINA** (si ICP)
 - **ARGATROBAN** (no comercializado en España)
- Seguro, pero sin indicación expresa:
 - **FONDAPARINUX**

¿FIN DE LA ERA DEL SINTROM?

- **3 INTENTOS FALLIDOS:**
 - **XIMELAGATRAM** (*SPORTIF III. Lancet 2003*), (*ESTEEM. Lancet 2003*), (*JAMA 2005*)
 - **AAS + CLOPIDOGREL** (*ACTIVE-W. Lancet 2006*)
 - **IDRAPARINUX** (*AMADEUS. Lancet 2008*)
- **LOS INTENTOS NO CESAN.**

CLOPIDOGREL + AAS vs ACO EN FA

ICTUS, EMBOLIAS, IAM o MUERTE CV

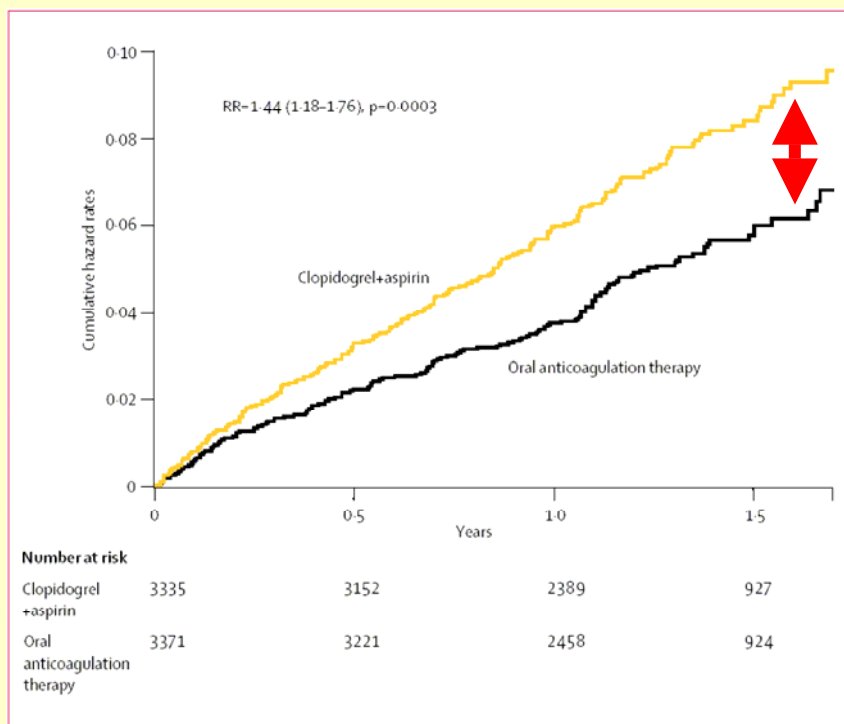


Figure 2: Cumulative risk of primary outcome

ICTUS

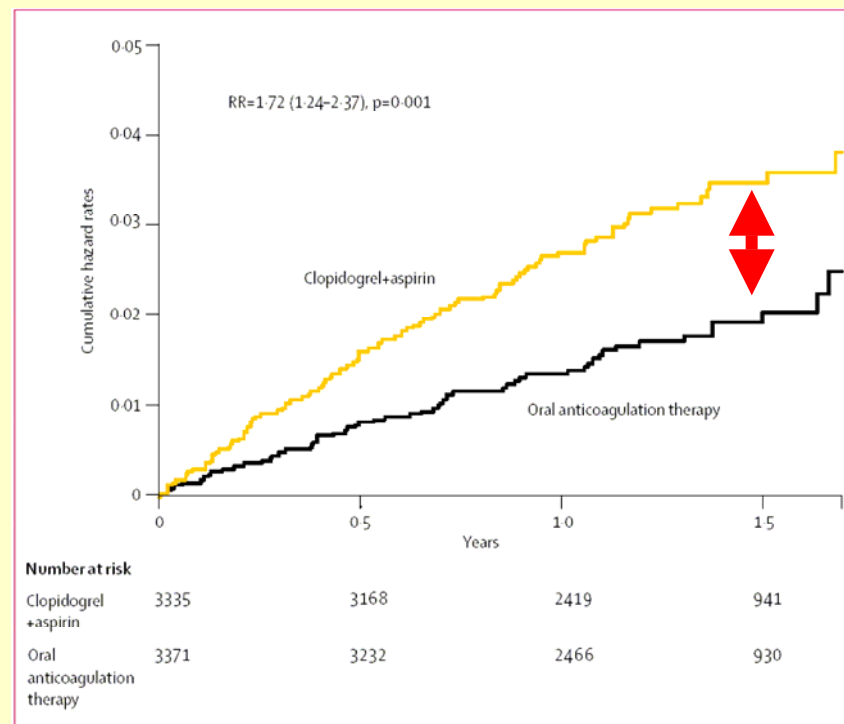


Figure 3: Cumulative risk of stroke

IDRAPARINUX vs ACO EN FA

ICTUS O EMBOLIAS

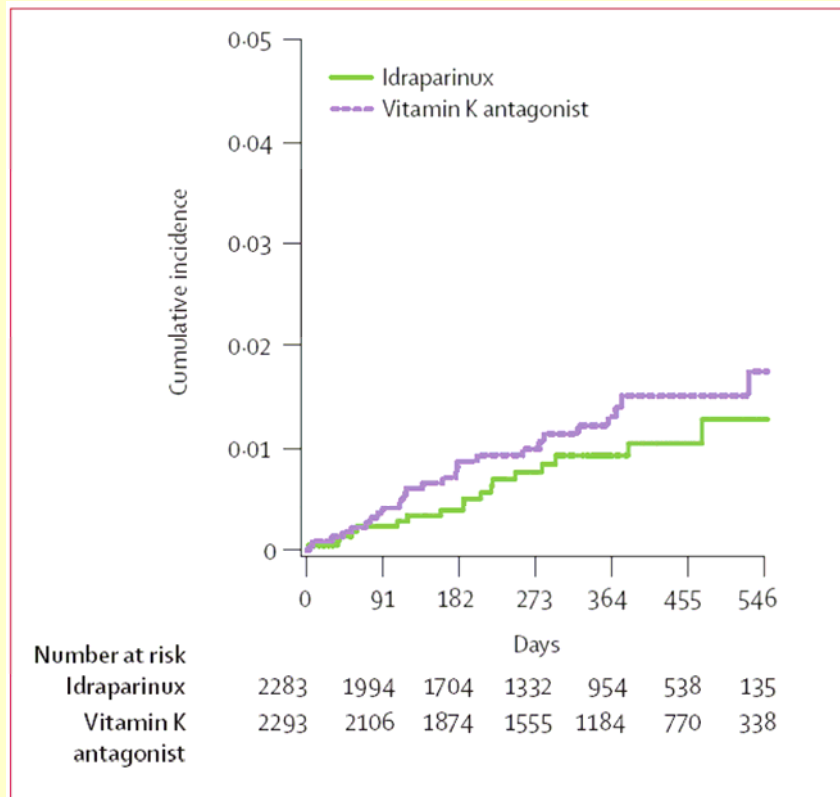


Figure 2: Kaplan-Meier cumulative incidence curves of first confirmed symptomatic recurrent stroke or non-CNS systemic embolism

HEMORRAGIAS

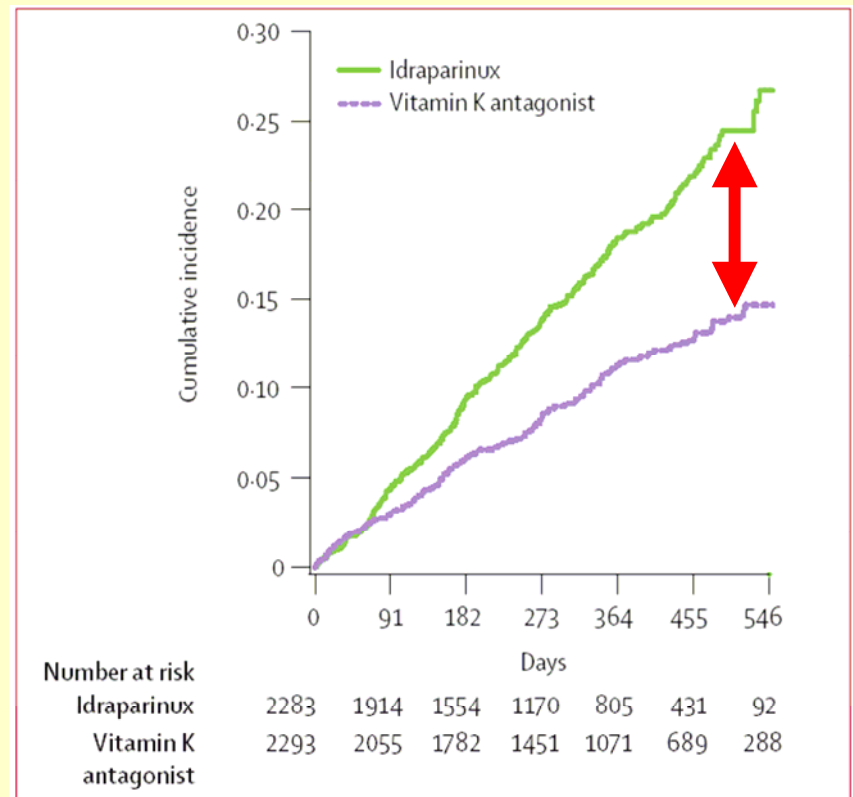
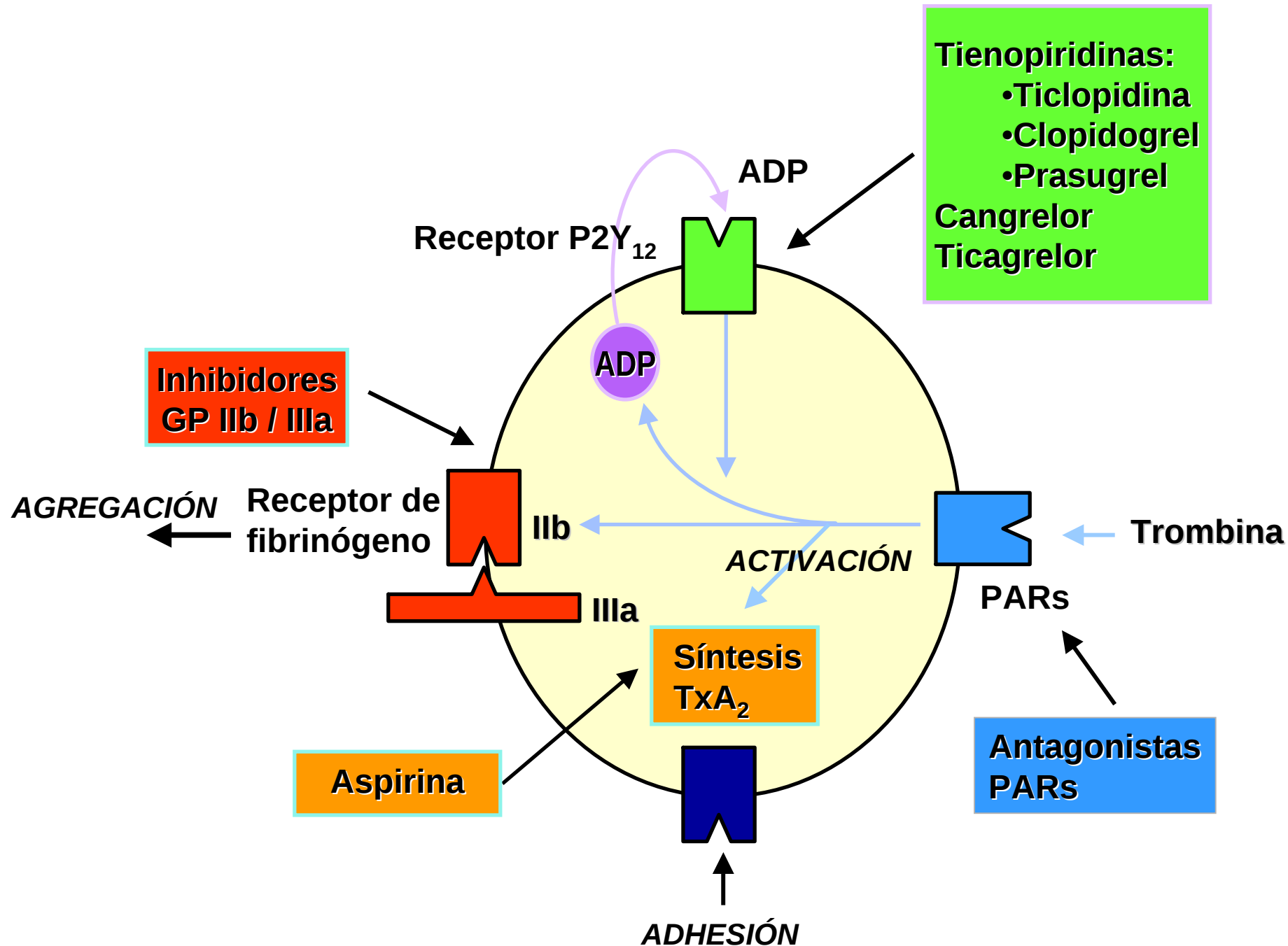


Figure 3: Kaplan-Meier cumulative incidence curves of first clinically relevant bleeding during the randomised treatment period

¿FIN DE LA ERA DEL SINTROM?

- **3 INTENTOS FALLIDOS:**
 - XIMELAGATRAM
 - AAS + CLOPIDOGREL
 - IDRAPARINUX
- **LOS INTENTOS NO CESAN. ECC fase III en marcha con:**
 - DADIGATRAN
 - APIXABAN
 - RIVAROXABAN

NUEVOS ANTIAGREGANTES



RECEPTORES PLAQUETARIOS

	<i>Receptor</i>	<i>Fármacos</i>	
ADP	P_2Y_{12}	TIENOPIRIDINAS Profármacos Irreversibles Vía oral: TICLOPIDINA CLOPIDOGREL PRASUGREL	NO TIENOPIRIDINAS Directos Reversibles Vía oral: TICAGRELOR iv: CANGRELOR
	P_2Y_1	Antagonistas	
ATP	P_2X_1	Antagonistas	
Trombina	PAR_S	Antagonistas	

PRASUGREL

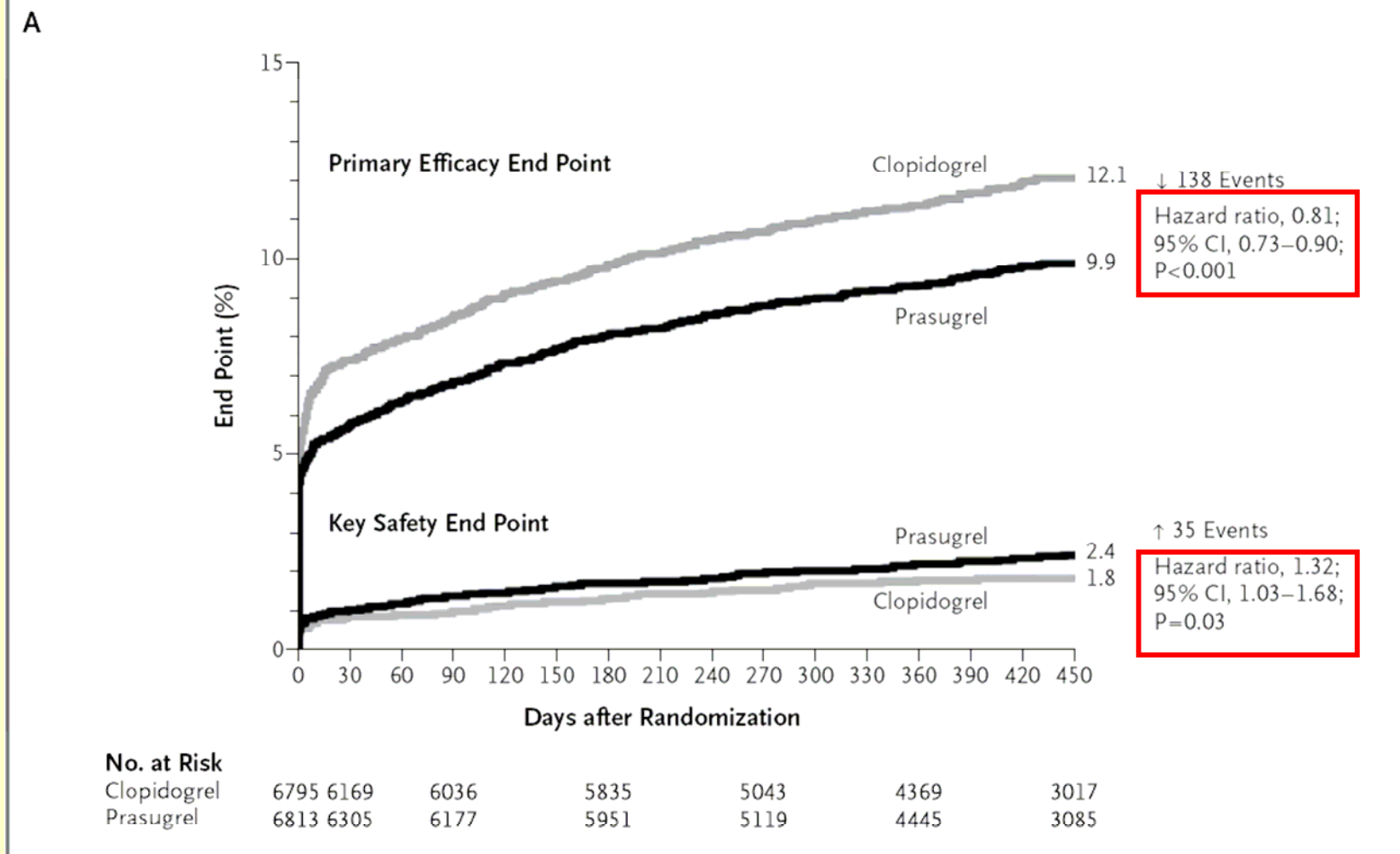
Tienopiridina.

Vía oral.

Inhibición más rápida y más intensa del receptor P2Y₁₂ que el clopidogrel por generar de una forma más eficiente sus metabolitos activos.

**SD Wiviott. Circulation 2007;116: 2923-32.
L Wallentin. Eur Heart J 2008;29:21-30.**

PRASUGREL EN SCA CON ICP



PRASUGREL EN SCA CON ICP

(Análisis post hoc)

Pacientes en los que se sugiere beneficio (eventos de eficacia + sangrados):

- Sin antecedentes de ictus / AIT
- < 75 años
- >60 Kg

NUEVOS ANTICOAGULANTES.

RESUMEN

1. En los últimos años, muchos anticoagulantes, fundamentalmente bloqueadores del Xa o del IIa, se han desarrollado o están en desarrollo.
2. Algunos, administrables por vía parenteral, han sido autorizados para la ETEV, los SCA o la TIH-II.
3. Sin embargo, la principal necesidad es disponer de alguna molécula, por vía oral, con actividad anticoagulante predecible que pueda reemplazar al Sintrom.
4. Los intentos previos de reemplazar al Sintrom han fracasado, pero están en marcha estudios en fase III con nuevos fármacos que en los próximos 2-3 años esperamos aporten resultados favorables.

NUEVOS ANTIAGREGANTES.

RESUMEN:

1. Están en desarrollo nuevos antiagregantes bloqueando diferentes receptores plaquetarios.
2. El prasugrel es el que tiene el desarrollo más avanzado.
3. El prasugrel es más potente que el clopidogrel pero también provoca más hemorragias. Aun no está comercializado.