

Avances en trombosis

COORDINADORES: J. GARCÍA FRADE. *Valladolid*
P. LLAMAS. *Madrid*

Presentación

El doctor J. Fontcuberta discute el tema de la patogénesis de la trombosis sobre la base de que hemostasia y trombosis son procesos localizados. El microambiente en los senos de las válvulas venosas incluye éxtasis, hipoxia y liberación de factor tisular. Moléculas antitrombóticas como trombosmodulina y el receptor endotelial de la proteína C (REPC) presentan una amplia variación interindividual. En la inflamación el FT, a través de trombina, media la expresión de receptores de proteasas activados (PAR 1 y 2). La vía de la proteína C desempeña un papel fundamental antiinflamatorio y anticoagulante. Unidos a estos procesos se encuentran la angiogénesis y el crecimiento tumoral. En todos ellos, la implicación del FT ligado a micropartículas parece depender de la fosforilización de serina en posición 253 en la región citoplasmática del FT. Por último, analiza la implicación de variantes genéticas (SNP's) en múltiples genes con moderado peso sobre la enfermedad. Los estudios GWAS han permitido encontrar genes de vías metabólicas hasta ahora desconocidas en su relación con el riesgo de trombosis.

El doctor P. Asadurian aborda el tratamiento antitrombótico del stent coronario. Discute la importancia de las interacciones farmacológicas de Clopidogrel y la resistencia del polimorfismo CYP2C19*2 que afecta al 95% de pacientes que no responden. Analiza las nuevas Tienopiridinas, Plasugrel, oral, con mayor eficacia y rapidez de acción, del que no se conocen resistencias. Ticagrelor, oral, con menos hemorragias. Cangrelor, intravenoso, que hasta ahora no ha demostrado mayor eficacia. Un metaanálisis concluye que Plasugrel tiene menos trombosis del stent mientras que Ticagrelor tiene menos complicaciones hemorrágicas. Por último, discute la trombosis del stent liberador de drogas (DES) y del metálico. Los DES reducen la reestenosis a expensas de reducir la endotelización del stent, con mayor riesgo trombótico respecto al stent metálico. La terapia dual en stent DES debe mantenerse al menos un año. En candidatos a angioplastia de urgencia no se recomienda el uso de DES por alto riesgo trombótico.

En la tercera ponencia el doctor Mateo nos aporta información acerca de las "vías compartidas" entre la trombosis arterial y venosa. Tradicionalmente, las trombosis venosas y las arteriales se consideraban dos entidades diferenciadas con vías fisiopatológicas y terapéuticas diferentes. Sin embargo, en los últimos años se ha puesto en evidencia que las trombosis arteriales y las venosas comparten bastantes puntos en común, que hacen reflexionar sobre la fisiopatología de ambos procesos. En este sentido, el ponente hace una puesta al día de la asociación epidemiológica entre trombosis arteriales y venosas, de los factores de riesgo trombóticos comunes, tanto congénitos como adquiridos, y del papel de la inflamación en ambas entidades. Este último puede tener implicaciones terapéuticas, ya que existen estudios que demuestran que el tratamiento con estatinas protegen del riesgo de trombosis venosa y arterial, probablemente a través de su mecanismo antiinflamatorio, por lo que es posible que en los próximos años estos aspectos en común influyan en las estrategias terapéuticas del paciente con trombosis, en general.

Continuando con otra enfermedad cardiovascular, en este simposio El doctor González Porras aborda el papel del hematólogo en el ictus isquémico y hemorrágico. Destaca que en el manejo y tratamiento del ictus agudo es necesario una cadena asistencial multidisciplinar y describe en qué "escenarios clínicos" debería estar involucrado el hematólogo. En este sentido habla del papel de la trombofilia en el ictus isquémico, siendo este un tema muy controvertido. Por otro lado, analiza el empleo de los fármacos antitrombóticos y antifibrinolíticos en el tratamiento de la fase aguda de esta entidad, haciendo referencia a la utilidad de los nuevos anticoagulantes orales. Asimismo, analiza el abordaje terapéutico de la hemorragia cerebral en pacientes con coagulopatías congénitas y adquiridas. Finalmente, hace referencia a la implantación de vías clínicas en el ictus, con el objeto de mejorar la atención del paciente, reseñando los puntos de intervención del hematólogo. En una entidad tan heterogénea en su fisiopatología como es el ictus, ello ayudaría, a crear un marco adecuado para la investigación y desarrollo de ensayos clínicos.

NUEVOS ASPECTOS EN LA PATOGÉNESIS DE LA TROMBOSIS

J. FONTCUBERTA

Departament d'Hematologia.

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Introducción

Uno de los mayores avances en la patogénesis de la trombosis es el concepto de que la hemostasia y la trombosis son procesos localizados. La activación de la coagulación y el desarrollo del trombo se producen en una zona endotelial deteriorada donde se expone el colágeno de la matriz subendotelial y donde se expresa un receptor: el factor tisular (FT), que inicia la activación de la coagulación al unirse al factor VII activado.

La exposición del colágeno subendotelial implica que las plaquetas se unan a esta matriz subendotelial, se activen, se degranulen y se agreguen formando el primer tapón hemostático. Simultáneamente la coagulación se activa en el punto de la lesión endotelial, por exposición del factor tisular, y el resultado de ello es la formación de la fibrina, en este punto de lesión vascular, y la estabilización del trombo plaquetar inicial.

El antiguo concepto de la activación de la coagulación en forma de cascada por incremento de la concentración de distintas enzimas, con dos vías de iniciación, la extrínseca y la intrínseca, en la actualidad está desechado. El mayor conocimiento del papel de cada factor de la coagulación y de las células implicadas en este proceso nos ha conducido al concepto de coagulación basada en la interacción celular.

Este modelo representa más acertadamente la interacción de las distintas enzimas de la coagulación con las membranas de determinadas células (plaquetas, células endoteliales, monocitos, etc.) para generar trombina y formar un trombo.

En la presente revisión vamos a prestar especial atención al FT como receptor e iniciador de la coagulación y de otras vías metabólicas como la inflamación y la proliferación celular, la formación de micropartículas y FT y los avances de la genómica en la búsqueda de nuevos genes implicados en trombosis.

Factor tisular como receptor e iniciador de la coagulación y de otras vías metabólicas

En condiciones normales, el FT no se expresa en la membrana de la célula endotelial indemne. Para que el sistema de la coagulación se active es preciso que se lesione el endotelio vascular, y esta lesión endotelial in-

duce a la expresión del FT a la luz vascular. Recientes estudios han demostrado que el FT que se expresa ya está unido al factor VII (FVII). Es decir, la lesión endotelial implica la expresión del complejo FT-FVII, el cual se activa e inicia todo el proceso de la coagulación.

En animales de experimentación, la deficiencia congénita de FT o su inhibición implica graves hemorragias en órganos vitales, tales como el cerebro y el corazón, incompatibles con la vida. Esto explica que la vía de generación de trombina es fundamental para mantener la hemostasia en órganos vitales.

Desde el descubrimiento del FT y su posterior caracterización se ha pensado que existe una "forma circulante de pequeñas trazas de FT", y desde hace algunos años se ha demostrado que el FT forma parte de las llamadas *micropartículas* (MP). Las MP son fragmentos de células, generalmente fragmentos de membrana, derivados de una gran variedad de células activadas y/o apoptoicas. En el caso de las MP que contienen TF se cree que la mayor parte provienen de los monocitos y de células endoteliales activadas. Las MP que contienen FT circulantes probablemente juegan un papel importante en las trombosis venosas en estados de hipercoagulabilidad y en trombosis relacionadas con cáncer y otras situaciones clínicas¹.

En la patogénesis de la trombosis venosa no relacionada con cirugía juega un papel muy importante el microambiente que se produce en los *sinus* de las válvulas venosas de los vasos venosos de las extremidades inferiores. En estas zonas de las válvulas venosas se producen fenómenos locales de estasis, hipoxia, inflamación y liberación de FT vía exposición de P-selectinas y adhesión de monocitos con exposición y liberación de MP con FT. En estas zonas de las válvulas venosas también se han puesto en evidencia moléculas con actividad antitrombótica como la trombomodulina (TM) y el receptor endotelial de la proteína C (REPC). No obstante, la expresión de estas proteínas presenta una importante variación interindividual y es posible que la hipoxia o la inflamación producida en estas zonas ocasione una desregulación de estas proteínas anticoagulantes, dando lugar a un estado de hipercoagulabilidad local y al inicio de la trombosis venosa² (Figura 1).

Así pues, en la patogénesis de la trombosis venosa la activación de la coagulación es la primera causa desencadenante de la trombosis, precediendo a la activación de las plaquetas y a la agregación de las mismas. Esto explica que el tratamiento anticoagulante sea la primera herramienta eficaz en el tratamiento y prevención de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV).

La patogénesis de la trombosis arterial es diferente: en este caso, la ruptura de la placa aterosclerótica da lugar a la exposición de lípidos, fragmentos de colágeno y FT con alto poder trombogénico. En la fase inicial de este proceso, las plaquetas rápidamente se acumu-

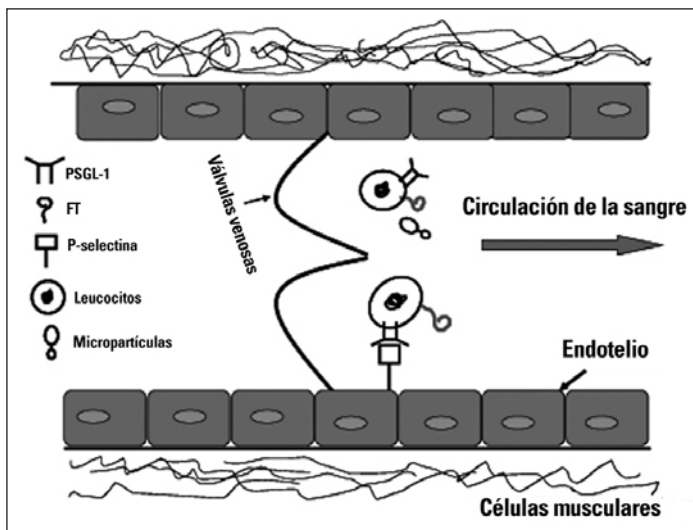


Figura 1. Participación de las válvulas venosas en la patogénesis de la trombosis venosa.

lan en la placa fisurada, se activan, cambian de forma, se adhieren y se agregan a la zona lesionada de la placa arteroesclerótica. En este punto también se activa la coagulación, por exposición de la FT en zona alterada de la placa, dando lugar a una gran generación de trombina y fibrina en esta zona lesionada. La fibrina formada da consistencia y rigidez al trombo plaquetar inicialmente formado. Este trombo crece hacia la luz del vaso, ocasiona mayor activación, adhesión y agregación de plaquetas y da lugar al llamado *síndrome coronario agudo (SCA)*, que puede evolucionar a un infarto de miocardio (IAM) con ST elevado (cuando se ocluye completamente la luz de una arteria coronaria) o a una angina inestable o a un infarto de miocardio sin ST elevado (cuando el crecimiento del trombo no llega a ocluir completamente la luz del vaso).

Papel del factor tisular y la proteína C activada en la inflamación

En distintos modelos animales de sepsis y de isquemia-reperfusión se ha demostrado que el FT tiene una importante actividad proinflamatoria. En modelos animales de sepsis donde se inhibe al FT se ha demostrado una disminución importante de citocinas proinflamatorias como la IL-6 y IL-8³.

También, en modelos animales de sepsis por endotoxinas, se ha demostrado que la vía por la que el FT incrementa la inflamación está mediada por la expresión de receptores de proteasas activados (PAR-1) activados por trombina generada por la vía del FT.

En modelos animales de isquemia-reperfusión, el FT también incrementa la inflamación: en estos modelos los neutrófilos juegan un papel importante liberando

radicales de oxígeno y mediadores de la inflamación. Cuando en estos modelos de inhibe el FT la lesión por isquemia-reperfusión se reduce, disminuye la expresión de mediadores de la inflamación, disminuye la acumulación de neutrófilos y se reduce el tamaño del infarto⁴.

Probablemente también por la vía de activar a las PAR-2 el FT incrementa los mediadores de la inflamación, ya que en modelos animales de isquemia-reperfusión se ha visto que la no expresión de PAR-2 en estos animales da lugar a infartos más pequeños y a una reducción de los mediadores de la inflamación.

Según diferentes modelos animales, la vía del FT incrementa la inflamación por vías diferentes. Así la vía FT-trombina-PAR-1 parece ser esencial en el incremento de la inflamación en un modelo de isquemia-reperfusión de riñón de ratón. En este modelo parece que

la PAR-2 no jugaría ningún papel esencial ya que la no expresión de PAR-2 en este modelo no modifica los resultados⁵.

En el síndrome antifosfolípido, la activación del complemento y la generación de C5a inducen la expresión de FT en neutrófilos. En un experimento en ratas preñadas a las que se les administra anticuerpos antifosfolípidos, éstos inducen la expresión de FT en neutrófilos y por vía PAR-2 dando lugar a un incremento de la inflamación y a pérdidas fetales⁶.

La trombosis y la inflamación son dos procesos patofisiológicos que engloban a mediadores de la inflamación, activación de las células endoteliales, expresión de FT en monocitos y MP circulantes portadoras de FT derivadas de la activación de las plaquetas y de las células endoteliales (Figura 2).

La inflamación puede desencadenar una activación de la coagulación en respuesta a múltiples estímulos como, por ejemplo, expresión de FT en células endoteliales, expresión de FT en monocitos, exposición de cargas negativas en fosfolípidos de la membrana, reclutando y activando a las plaquetas y produciendo una disminución de la actividad reguladora de sistemas reguladores fisiológicos (vía proteína C, antitrombina-sulfato de heparán, etc.). La vía de la proteína C está íntimamente ligada a la respuesta inflamatoria. Las endotoxinas víricas o bacterianas, el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y la interleucina 1 β (IL-1 β) pueden inhibir la expresión de trombomodulina (TM) y del receptor endotelial de la proteína C (REPC) en las células endoteliales. En la mayoría de pacientes con sepsis hay una deficiencia adquirida de proteína C que se asocia a la morbimortalidad de estos pacientes.

En otro sentido, los concentrados de proteína C activada (PCA) tienen una acción antiinflamatoria im-

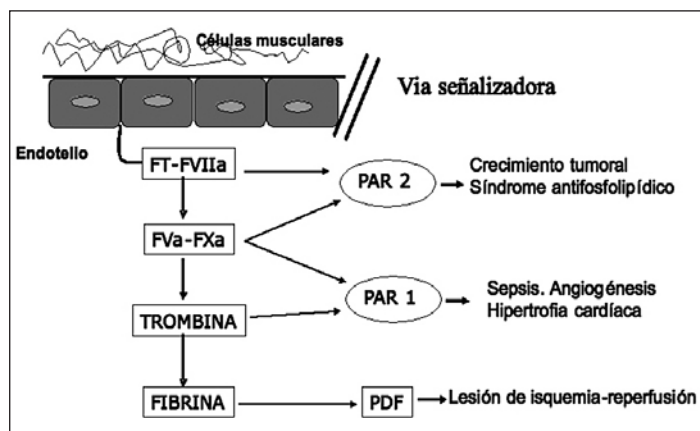


Figura 2. Vías procoagulantes y de señalización del factor tisular.

portante disminuyendo las citocinas proinflamatorias como el $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, IL-6 , IL-8 , reduciendo la activación de la inflamación por la vía del FT en los leucocitos y estimulando la acción antiinflamatoria de la IL-10 ⁷. Además la PCA reduce la apoptosis de las células endoteliales y ayuda a mantener las funciones de barrera de las células endoteliales. La PCA recombinante se ha ensayado en pacientes con sepsis grave y ha dado lugar a una moderada disminución de la mortalidad, pero con un incremento importante de las complicaciones hemorrágicas debido, probablemente, a que la PCA recombinante mantiene las dos actividades más importantes: la anticoagulante y la antiinflamatoria. En la actualidad se está trabajando en moléculas de PCA que mantengan la actividad antiinflamatoria y pierdan la actividad anticoagulante.

Cada vez se tienen más evidencias de que el sistema de la PCA, de una forma protectora, modula una gran variedad de procesos en distintas enfermedades, como la nefropatía diabética, el ictus, las metástasis tumorales, la esclerosis múltiple, la isquemia-reperfusión coronaria y el daño renal. Todos estos efectos han sido atribuidos al efecto citoprotector de la PCA.

Factor tisular y proliferación celular

El FT se expresa en células tumorales y juega un papel importante en las metástasis por activación de la cascada de la coagulación y la generación de trombina.

Desde hace años se sabe que el FT incrementa el crecimiento de tumores y la angiogénesis. La angiogénesis es un proceso complejo que engloba: proliferación de células endoteliales, migración y destrucción de la matriz extracelular y formación de nuevos capilares. En todo este proceso de la angiogénesis el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) juega un papel esencial, siendo fundamental en la formación del tubo endotelial.

El FT es esencial para la activación del VEGF, y de esta manera participa muy activamente en la angiogénesis tumoral; tanto es así que el inhibidor de la vía de activación del FT (TFPI) liberado por la acción de heparinas de bajo peso molecular (tinzaparina) tiene un efecto inhibitor en la formación del tubo endotelial por inhibición del FT.

En modelos animales se ha visto que la inhibición farmacológica del complejo FT-FVIIa reduce el crecimiento de tumores en ratas. Una posible explicación de este fenómeno podría ser que el FT, en la superficie de las células tumorales, se uniera al factor VIIa y este complejo activara las PAR-2. Diversos experimentos en tumores de mama en ratas avalan la hipótesis de que la inhibición farmacológica del complejo TF-FVIIa reduce el crecimiento del tumor. No se conoce el mecanismo exacto de por qué la vía FT-FVIIa-PAR-2 incrementa el crecimiento de los tumores, pero es posible que esta vía incremente la supervivencia de las células tumorales y/o incremente la angiogénesis⁸.

Micropartículas y factor tisular

Las micropartículas (MP) presentes en la sangre derivan de una gran variedad de tipos celulares: plaquetas, monocitos, células endoteliales, células tumorales y otras.

Las MP son estructuras vesiculares de la membrana de las células de un diámetro de 100 a 1000 nm, que son vertidas a la circulación general por un proceso proteolítico del citoesqueleto celular en el contexto de una activación celular o debidas a una apoptosis.

Todas las MP tienen una actividad procoagulante, ya que provienen de las membranas celulares donde se ensamblan la mayoría de enzimas de la cascada de coagulación. Esta actividad procoagulante de las MP se ve incrementada con la presencia en su interior de fosfolípidos aniónicos, especialmente la fosfatidilserina, y sobre todo por la presencia de FT. También pueden contener RNAs y otros contenidos del citosol celular⁹.

Las MP pueden estar presentes en la sangre de personas sanas, pero en estos casos el número de MP positivas para fosfatidilserina y FT es indetectable o extraordinariamente bajo. Por el contrario, las MP se detectan de forma cuantificable, sobre todo las derivadas de monocitos, en una gran variedad de enfermedades. En cánceres, estas MP positivas para fosfatidilserina y TF derivadas de células tumorales pueden servir de biomarcadores para identificar pacientes con alto riesgo tromboembólico.

También se han identificado MP positivas para fosfatidilserina en enfermedades cardiovasculares, en

preeclampsia, en vasculitis inflamatorias, en el síndrome antifosfolípido, en fallo renal crónico y en otras entidades.

No se conoce el mecanismo que regula la incorporación y liberación de FT en las MP derivadas de distintas estirpes celulares. Recientemente, un estudio¹⁰ ha demostrado que la regulación y liberación del FT en los MP depende de la fosforilización de residuos serina de la parte citoplasmática del FT. Como es sabido, el dominio citoplasmático del FT no es necesario para su actividad procoagulante ni para el proceso de endocriptación de la molécula.

En células endoteliales de arteria coronaria, en células endoteliales de la microvasculatura de la dermis y en micropartículas liberadas y estimuladas por el péptido agonista PAR-2, se ha expresado el FT normal y un FT mutado, en el dominio citoplasmático, en la serina 253 por alanina y la serina 258 por aspártico.

En este estudio se ha monitorizado la liberación de FT antígeno y actividad; la fosforilización de los dos residuos serina y la liberación de MP también se han monitorizado durante 150 minutos.

En los resultados, el FT de las MP se fosforilizó en la serina 253 pero no en la serina 258. La sustitución de aspártico en serina 253 dio lugar a una rápida liberación de FT antígeno pero no de actividad. Sin embargo, la sustitución de alanina en serina 253 o aspártico en serina 258 no vino acompañada de una liberación de FT.

La sustitución de alanina en serina 258 prolongó la liberación de FT, después de haber sido estimuladas las células con el péptido agonista PAR-2.

La liberación de FT coincidió con la fosforilización de la serina 253 y fue seguida de una desfosforilización a los 120 minutos y de una fosforilización de la serina 258.

La conclusión de este estudio es que la fosforilización de la serina 253 induce la incorporación y liberación de FT en las MP. Sin embargo, la fosforilización de la serina 258 actúa regulando la incorporación de FT dentro de las MP liberadas a través de la desfosforilización de serina 258.

Mutaciones en este dominio intracitoplasmático del FT que afecten a estas serinas y a su fosforilización pueden dar lugar a la no incorporación de FT en las MP que se formen de células endoteliales o de monocitos.

Avances de la genómica en la búsqueda de nuevos genes implicados en trombosis

Probablemente la predisposición genética a la trombosis arterial, expresada como SCA-IAM, y a la trombosis venosa expresada como ETV, sea la misma o muy parecida, aunque la expresión clínica y su etiopatogenia sean distintas.

Estas enfermedades son el prototipo de las llamadas “enfermedades complejas” en las que factores ambientales, estilos de vida y múltiples factores genéticos interactúan entre sí hasta determinar el fenotipo SCA-IAM o ETV.

Estas enfermedades se desarrollan por el efecto aditivo de múltiples variantes genéticas (SNP) en múltiples genes, con moderado peso sobre la enfermedad pero con reales consecuencias funcionales, que interaccionan entre sí (gen-gen) y con el medio ambiente, dando lugar a la expresión fenotípica de la enfermedad.

En la década pasada las variantes genéticas de estas enfermedades se estudiaban buscando polimorfismos funcionales en los llamados *genes candidatos* de diferentes vías metabólicas, como por ejemplo el sistema de la coagulación sanguínea.

Se han descrito cientos de polimorfismos en estos genes candidatos, pero la mayoría de ellos no han podido ser replicados en estudios extensos de casos y controles. Sólo polimorfismos en el gen de la apolipoproteína E, la mutación factor V Leiden y la de la protrombina G2021A han sido confirmados en múltiples estudios con pacientes afectados de ETV y en algunos casos en pacientes con trombosis arterial.

En los últimos años, la completa secuenciación del genoma humano, el conocimiento de que los SNP están organizados en haplotipos o “bloques” que definen determinadas regiones del genoma (proyecto HapMap) y el desarrollo de nuevas tecnologías con un gran poder para detectar millones de SNP han renovado las esperanzas de conocer mejor las bases genéticas de muchas enfermedades complejas, entre ellas SCA-IAM y ETV.

Los recientes estudios de análisis global del genoma mediante SNP (GWAS) usando microchips capaces de escanear todo el genoma humano y el establecimiento de asociaciones con fenotipos complejos, como SCA-IAM y ETV, han permitido encontrar genes o zonas genómicas (o *locus*), hasta ahora desconocidos, relacionadas con el riesgo a desarrollar trombosis. A menudo estos genes pertenecen a vías metabólicas hasta ahora desconocidas que conectan con el riesgo de trombosis.

La complejidad de los cálculos estadísticos que requieren los estudios de GWAS han hecho cambiar los criterios de significación de la ‘p’ hasta valores de 1×10^{-8} o menos para poder dar un valor positivo de asociación a una p. Además, para conceder valor a estas asociaciones, es preciso replicar los resultados en distintas poblaciones con miles de pacientes y de controles.

En el ámbito de la trombosis arterial SCA-IAM se han encontrado unos 12 locus en el genoma humano asociados a esta patología mediante estudios de GWAS.

Uno de los locus mejor conocidos es el encontrado en el cromosoma 9p21.3; la variante rs1333049 (C/G) se ha replicado en diferentes poblaciones de varias etnias, a excepción de africanos americanos, y según un reciente metaanálisis que incluye más de 40.000 individuos esta variante incrementa aproximadamente 1,6 veces el riesgo de SCA-IAM. No se conoce con exactitud el papel de esta variante en la patofisiología de la SCA-IAM¹¹: no está asociada a los factores de riesgo típicos para enfermedad arterial coronaria, por lo que se considera que confiere un riesgo independiente. Sin embargo, este locus tiene una asociación significativa e independiente con otros fenotipos vasculares, como aneurismas de aorta abdominal y aneurismas intracra-neales.

En diversos estudios esta variante alélica se ha asociado a una severa aterosclerosis en pacientes jóvenes.

Se sospecha que este locus puede estar relacionado con la patofisiología de la aterosclerosis a través de nuevas vías metabólicas relacionadas con la remodelación de la pared vascular.

La mayoría de SNP en 9p21.3 altamente asociados a SCA-IAM están en zonas intergénicas, en zonas en el mapa génico donde no hay una secuencia génica descrita. Debido a esto se han explorado genes vecinos a esta zona, concretamente 3 genes, 2 que codifican para inhibidores de cinasas dependientes de ciclina tipo 2A y 2B y un gen, el *MTAP*, que codifica para la fosforilasa 5'-metiltioadenosina. Los dos inhibidores de ciclina-cinasas están relacionados con el ciclo celular y a través del factor de crecimiento β transformador (TGF- β) se han implicado en la patogénesis de la aterosclerosis¹². El *MTAP* también está relacionado y expresado en el sistema cardiovascular.

Recientes estudios han demostrado que este locus está relacionado con zonas extensas no codificantes de RNA, denominadas ANRIL, estas probablemente, al igual que los micro-RNAs, pueden ser potentes reguladores de la expresión de genes. Estas zonas ANRIL pueden regular la expresión de genes a través de metilación de DNA, remodelando la cromatina, silenciando genes, por interferencias de RNA y por otros mecanismos¹³. Recientemente se ha descrito que estas zonas ANRIL, en cultivos de células musculares de aorta, impiden la expresión de diversos genes entre ellos el *CDKN2B*¹⁴.

Aparte del 9p21.3, se han descrito otros 11 locus asociados con el riesgo de padecer SCA-IAM¹⁵.

En el ámbito de la ETV, estudios recientes han descrito un mínimo de 10 SNP asociados a trombosis venosas, en pacientes europeos. Estos SNP se han intentado replicar en distintos estudios de casos y controles con miles de participantes.

El primer estudio fue llevado a cabo por Bezemer, que evaluó 19.682 SNP en 10.887 genes, en tres es-

tudios de casos y controles de una forma escalonada. De este estudio, 3 SNP, situados en los cromosomas 4, 1 y 19 (concretamente, en el gen del citocromo P4504V2 [*CYP4V2*], en el gen de la antitrombina [*SERPINC1*] y en el gen de la glicoproteína VI de la membrana plaquetar [*GP6*]), se asociaron a riesgo de ETV¹⁶.

En el cromosoma 4 en la región genómica del gen *CYP4V2*, codifica para una proteína no relacionada con la coagulación, pero el SNP (rs13146272) se halla en desequilibrio de ligamiento con 2 SNP del gen del factor XI (*F11*) que están próximos a la región del gen *CYP4V2*. También en vecindad con esta zona se halla el gen *KLKB1* que codifica para la precalicreína. Estos polimorfismos se ha pensado que podían estar relacionados con el riesgo de ETV. Un reciente estudio que ha evaluado variantes genéticas relacionadas con ETV en individuos de raza blanca y negra ha demostrado, mediante replicación en una amplia serie de pacientes y controles, que las variantes genéticas en el gen *F11* están asociadas con ETV tanto en blancos como en negros americanos¹⁷. Sin embargo, en negros americanos estos resultados deben verificarse en estudios más extensos.

Este mismo estudio ha ratificado los resultados del estudio de Bezemer, confirmando que los polimorfismos rs2227589 (en el gen *SERPINC1*), rs13146272 (en el gen *CYP4V2*) y el rs1613662 (en el gen *GP6*) están asociados a riesgo de ETV.¹⁷

Un estudio de GWAS con más de 300.000 SNP en una cohorte francesa de 453 pacientes con ETV y 1.327 controles ha demostrado que un polimorfismo en el gen del FV en desequilibrio de ligamiento con el factor V Leiden y varios polimorfismos en el locus AB0 están asociados a riesgo de ETV. El polimorfismo en el locus AB0 confirma que las personas del grupo 0 tienen menos riesgo de trombosis que las pertenecientes a los grupos no 0.¹⁸

Recientemente, Malarstig *et al.*¹⁹, en un estudio en el que cerca de 300.000 SNP se estudian del proyecto *GAIT-1*, se detectan 17 SNP con alta significación para la asociación con los niveles de homocisteína. Estos 17 SNP se han ensayado en el estudio *Procardis* que incluye 1.238 IAM, y se ha concluido que dos SNP, que codifican para dos genes no implicados en el metabolismo de la homocisteína, están asociados con los niveles de homocisteína en pacientes con IAM.

Estos dos genes, el *ZNF366*, que codifica para proteínas con radicales de zinc en el cromosoma 4, y el *PTPRD*, que codifica para el receptor de tipo delta de una proteintirosina-fosfatasa situado en el cromosoma 9, son dos nuevos genes que podrían estar implicados en la variación plasmática de los niveles de homocisteína, por mecanismos hasta ahora desconocidos.

Referencias bibliográficas

- Mackman R, Tilley RE, Key NS. Role of the extrinsic pathway of blood coagulation in hemostasis and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vas Biol.* 2007; 27: 1687-93.
- Esmon CT. Basic mechanisms and pathogenesis of venous thrombosis. *Blood Rev.* 2009; 23: 225-9.
- Pawlinski R, Pedersen B, Schabbauer G, Tencati M, Holscher T, Boisvert W, et al. Role of tissue factor and protease activated receptors in a mouse model of endotoxemia. *Blood.* 2004; 103: 1342-7.
- Pawlinski R, Tencati M, Holscher T, Pedersen B, Voet T, Tilley RE, et al. Role of cardiac myocyte tissue factor in heart hemostasis. *J Thromb Haemost.* 2007; 5: 1693-700.
- Sevastos J, Kennedy SE, Davis DR, Sam M, Peake PW, Charlesworth JA, et al. Tissue factor deficiency and PAR-1 deficiency are protective against renal ischaemia reperfusion injury. *Blood.* 2007; 109: 577-83.
- Redecha P, Franzke CW, Ruf W, Mackman N, Girardi G. Neutrophil activation by the tissue factor/factor VIIa/ PAR2 axis mediates fetal death in a mouse model of antiphospholipid syndrome. *J Clin Invest.* 2008; 118: 3453-61.
- Esmon CT. Inflammation and the activated protein C anticoagulant pathway. *Semin Thromb Hemost.* 2006; 32 (suppl. 1): 49-60.
- Versteeg HH, Schaffner F, Kerver M, Ellies LG, Andrade-Gordon P, Mueller BM, et al. Protease-activated receptor (PAR) 2, but not PAR1, signaling promotes the development of mammary adenocarcinoma in polyoma middle T mice. *Cancer Res.* 2008; 68: 7219-27.
- Zwicker JI, Trenor CC 3rd, Furie BC, Furie B. Tissue factor-bearing microparticles and thrombus formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011; 31: 728-33.
- Collier ME, Ettelaie C. Regulation of the incorporation of tissue factor into microparticles by serine phosphorylation of the cytoplasmic domain of tissue factor. *J Biol Chem.* 2011; 286: 11977-84.
- Schunkert H, Götz A, Braund P, et al. Cardiogenics Consortium. Repeated replication and a prospective meta-analysis of the association between chromosome 9q21.3 and coronary artery disease. *Circulation.* 2008; 40: 217-24.
- Hannon GJ, Beach D. p15INK4B is a potential effector of TGF-beta induced cell cycle arrest. *Nature.* 1994; 371: 257-61.
- Broadbent HM, Peden JF, Lorkowskis S, et al. PROCARDIS Consortium. Susceptibility to coronary artery disease and diabetes is encoded by distinct tightly linked SNPs in the ANRIL locus on chromosome 9p. *Hum Mol Genet.* 2008; 17: 806-14.
- Jarinova O, Stewart AFR, Roberts R, et al. Functional analysis of the chromosome 9p21.3 coronary artery disease risk locus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009; 29: 1671-7.
- Girelli D, Martinelli N, Peyvandi F, Olivieri O. Genetic architecture of coronary artery disease in the genome-wide era: Implications for the emerging "Golden dozen" loci. *Semin Thromb Hemost.* 2009; 35: 671-82.
- Bezemer ID, Bare LA, Doggen CJ, Arellano AR, Tong C, Rowland CM, et al. Gene variants associated with deep vein thrombosis. *JAMA.* 2008; 299: 1306-14.
- Austin H, De Staercke C, Lalli C, Bezemer ID, Rosendaal FR, Hooper C. New gene variants associated with venous thrombosis: a replication study in white and black americans. *J Thromb Haemost.* 2011; 9: 489-95.
- Tregouet DA, Heath S, Saut N, Biron-Andreani C, Schued JF, Pernod G, et al. Common susceptibility alleles are unlikely to contribute strongly as the FV and ABO loci to VTE risk: results from a GWAS approach. *Blood.* 2009; 113: 5298-303.
- Mälärstig A, Buil A, Souto JC, Clarke R, Blamco-Vaca F, Fontcuberta J, et al. Genetic Analysis of Idiopathic Thrombophil-

ia (GAIT) and Precocious Coronary Artery Disease (PROCARDIS) Consortia. Identification of ZNF366 and PTPRD as novel determinants of plasma homocysteine in a family-based-wide association study. *Blood.* 2009; 114: 1417-22.

Agradecimientos

Trabajo parcialmente financiado por Red RECAVA RD06/0014/0016.

VÍAS COMPARTIDAS ENTRE LA TROMBOSIS ARTERIAL Y LA VENOSA

J. MATEO ARRANZ

Unidad de Hemostasia y Trombosis.

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

De manera tradicional, las trombosis arteriales y las trombosis venosas se han considerado de manera diferenciada, tanto en su epidemiología, factores de riesgo, características anatomopatológicas, hipótesis fisiopatológicas, historia natural, opciones de tratamiento y de profilaxis. Aunque se siguen manteniendo diferencias importantes, recientemente se han identificado determinados aspectos comunes. Tanto la trombosis arterial como la venosa son enfermedades complejas. En la enfermedad compleja intervienen factores genéticos y factores ambientales, y la interacción entre los factores genéticos y ambientales. Hay determinados factores que son más característicos de uno de los dos tipos de trombosis, pero cada vez existen más datos sobre factores comunes entre ambas entidades.

Aspectos epidemiológicos comunes

En los últimos años se ha evidenciado la existencia de una relación epidemiológica entre el tromboembolismo venoso y la aterosclerosis, que es el componente esencial de las trombosis arteriales, o aterotrombosis. En un estudio se ha mostrado la relación entre tromboembolismo venoso idiopático y lesiones ateromatosas carotídeas¹ y en otro se ha encontrado la presencia de calcificaciones coronarias en el mismo tipo de pacientes². En cambio, cuando en pacientes con aterosclerosis subclínica se ha evaluado la prevalencia de tromboembolismo venoso, la relación no ha sido tan clara³. Sí que se ha encontrado una mayor frecuencia de aterotrombosis en pacientes con tromboembolismo venoso. En un estudio poblacional danés se encontró que tras un episodio de trombosis veno-

sa idiopática o secundaria, en el primer año se incrementaba el riesgo de infarto de miocardio (RR = 1,60; IC 95%: 1,35-1,91) y de ictus isquémico (RR = 2,19; IC 95%: 1,85-2,60), y tras una embolia de pulmón aumentaba el riesgo de infarto (RR = 2,60; IC 95%: 2,14-3,14) y de ictus (RR = 2,96; IC 95%: 2,34-3,66). Este riesgo se mantenía elevado al menos 20 años tras la trombosis⁴.

En un estudio poblacional realizado en Tromsø (Noruega), en 27.000 habitantes seguidos una media de 9,3 años, con un seguimiento de 249.041 personas-año, se observaron 1,54 eventos anuales de tromboembolismo venoso cada 1.000 personas. En esta población se calculó que la historia familiar de infarto de miocardio era un factor de riesgo de tromboembolismo venoso, teniendo en cuenta todos los tipos de trombosis (HR = 1,30; IC 95%: 1,02-1,66), más marcado si se tenían en cuenta sólo los episodios espontáneos (HR = 1,53; IC 95%: 1,06-2,20)⁵.

Factores de riesgo adquiridos comunes

Se han descrito diversos factores de riesgo tanto para la aterotrombosis como para el tromboembolismo venoso (Tabla 1).

La **edad avanzada** es factor común evidente. Con la edad, el riesgo aumenta de manera exponencial para aterotrombosis y tromboembolismo venoso⁶. Sin embargo, la edad puede representar un reflejo acumulativo de otros muchos factores. Por ejemplo, con la edad aumentan los niveles de factores procoagulantes, como el factor VIII, y marcadores de inflamación como la proteína C-reactiva (PCR).

La **obesidad** es un problema cada vez más prevalente, que se asocia a diabetes *mellitus* de tipo 2. Existe una clara relación entre obesidad y trombosis arterial. Esta relación se debe a la adición de efectos adversos sobre la pared arterial que favorecen el desarrollo de

ateroesclerosis, como la inflamación crónica, la hipercoagulabilidad y la hipofibrinólisis (por incremento de PAI-1)⁷. Los obesos tienen más incidencia de trombosis venosa^{6,8}. En un metaanálisis que evalúa los factores de riesgo cardiovasculares y el tromboembolismo venoso se calcula que los individuos con un BMI por encima de 30 kg/m² muestran un riesgo de trombosis venosa incrementado con OR = 2,33 (IC 95%: 1,68-3,24)⁸. Además los pacientes obesos pueden asociar con frecuencia alteraciones metabólicas como la diabetes, dislipemias, hipomovilidad y trastornos reológicos.

Los **diabéticos** tienen un alto riesgo de presentar aterotrombosis y presentan ateroesclerosis acelerada. Recientemente se ha reconocido la asociación entre tromboembolismo venoso y diabetes⁹. Es un factor de riesgo independiente tras ajustar por obesidad. En un metaanálisis se ha comprobado esta asociación (OR = 1,41; IC 95%: 1,21-1,77)⁸. En la diabetes hay cambios en la hemostasia que causan un estado protrombótico implicado en ambos tipos de trombosis.

El **sedentarismo** y la falta de ejercicio son cada más prevalentes. La inmovilidad y el sedentarismo se asocian a un estado de hipercoagulabilidad moderado⁶. En el caso de las trombosis venosas, se suman los efectos relacionados con un empeoramiento del retorno venoso desde las extremidades inferiores.

El **tabaquismo** es uno de los factores de riesgo más importantes en la aterotrombosis⁶. Incrementa de manera notable la progresión de la placa aterosclerótica y produce hipercoagulabilidad, por lo que podría favorecer también el tromboembolismo venoso, aunque algunos estudios no han mostrado asociación⁸. En un metaanálisis no se ha comprobado un exceso de riesgo significativo (RR = 1,15; IC 95%: 0,92-1,44)⁸.

La **hipertensión arterial** se asocia a obesidad y sedentarismo, pero es un factor de riesgo independiente de aterotrombosis. En el tromboembolismo venoso el papel no está claro. En un metaanálisis reciente se apunta la asociación entre tromboembolismo venoso e hipertensión (RR = 1,55; IC 95%: 1,23-1,85)⁸. No existen datos sobre el hecho de que el control de la hipertensión disminuya el riesgo de tromboembolismo venoso.

La **dislipemia** es un factor de riesgo establecido de aterotrombosis. Hay una débil evidencia de que la hipercolesterolemia se asocia con tromboembolismo venoso. En un metaanálisis se ha observado que en individuos con el colesterol total elevado no existe relación con el riesgo de trombosis venosas, pero sí con los triglicéridos y con el colesterol HDL⁸. En el caso del colesterol HDL, la relación es inversa: los niveles altos protegerían de tromboembolismo venoso⁸. En un estudio de intervención encaminado a disminuir las cifras de colesterol, se ha mostrado una reducción de la incidencia de tromboembolismo venoso¹⁰. También

Tabla 1. Factores de riesgo adquiridos comunes para las trombosis arteriales y venosas

· Edad avanzada
· Obesidad
· Diabetes
· Sedentarismo
· Tabaquismo
Hipertensión arterial
· Dislipemia
Cáncer
· Embarazo, anticonceptivos hormonales y tratamiento hormonal sustitutivo
· Infecciones

en un estudio en el que se administraba rosuvastatina en una cohorte de individuos sanos se apreció una disminución, respecto a placebo, de cardiopatía isquémica, ictus y tromboembolismo venoso en individuos con LDL elevadas^{11,12}.

El **cáncer** es un factor de riesgo reconocido tanto para la trombosis arterial como para la venosa. Se ha observado tanto en tumores sólidos como en neoplasias hematológicas, en especial los síndromes mieloproliferativos. Además de que es un estado en el que existe hipercoagulabilidad marcada, coexisten otros factores de riesgo vascular como la quimioterapia, que puede producir lesión endotelial, la hipomovilidad, compresiones vasculares, catéteres, accesos venosos, infecciones.

En el **embarazo** existe un estado fisiológico de hipercoagulabilidad y existe un aumento del riesgo trombotico vascular y arterial. Existen también fenómenos compresivos que dificultan el retorno venoso.

Anticonceptivos orales y terapia hormonal sustitutiva: los tratamientos hormonales, tanto los anticonceptivos orales¹³ como la terapia hormonal sustitutiva¹⁴, pueden favorecer el desarrollo de eventos isquémicos arteriales y de trombosis venosas.

En las **infecciones** agudas y crónicas existe un predominio de factores protrombóticos y suele coexistir la poca movilidad.

Factores biológicos (trombofilia)

Existen datos procedentes de estudios genéticos en familias con trombofilia que estiman que la heredabilidad de la trombosis evaluada como fenotipo es del 61%, y los datos sugieren que podría haber componentes genéticos comunes entre las trombosis venosas y arteriales¹⁵.

Se han identificado diferentes causas genéticas que incrementan el riesgo de trombosis venosas. Existen abundantes estudios que han evaluado el papel de estos marcadores genéticos en patología arterial con resultados dispares, aunque existen algunos que han encontrado asociación con aumento de riesgo en algunas situaciones concretas.

Las mutaciones factor V Leiden y mutación G20210A del gen de la protrombina son, ambas, causa de reconocido riesgo de tromboembolismo venoso. En el estudio *EPCOT* se encontró que portadores de trombofilia (déficit de antitrombina, proteína C o S, o las mutaciones factor V Leiden o G20210A del gen de la protrombina) mostraron aumento de riesgo de infarto de miocardio e ictus¹⁶. Asimismo, un metaanálisis sobre el riesgo de enfermedad coronaria encontró que los portadores de factor V Leiden y de la mutación 20210A del gen de la protrombina tenían incremento de riesgo moderado de infarto de

miocardio e ictus, aunque otros metaanálisis no lo corroboran^{17,18}. Parece que el factor V Leiden produce cierto riesgo, pero menor a su papel en trombosis venosas.

En un metaanálisis se observó que la mutación 20210A del gen de la protrombina se asociaba a trombosis arteriales en pacientes menores de 50 años, y también a más recidivas de infarto de miocardio después del primer episodio¹⁹. En el síndrome antifosfolípido se observan trombosis arterial y venosas. Ambos tipos de trombosis son criterios diagnósticos del síndrome²⁰. Son igual de frecuentes en territorio arterial y venoso. Las recurrencias suelen ser altas sin tratamiento.

Existe un polimorfismo en el gen del factor XII (F12 C46T) del que cada vez hay más datos que lo implican con el riesgo de trombosis arterial y venosa. En una cohorte de pacientes con trombosis venosa, se encontró que los homocigotos para el alelo T mostraban un riesgo elevado de trombosis venosa (OR = 4,9; IC 95%: 1,5-15,8), de infarto (OR = 4,8; IC 95%: 1,2-20,5) y de ictus isquémico (OR = 4,1; IC 95%: 1,1-15,9)²¹⁻²³. Existen datos en otras poblaciones que también han hallado aumento de riesgo de trombosis arterial y venosa en los homocigotos para el alelo T, aunque en otras poblaciones no se ha encontrado relación.

Los grupos sanguíneos ABO se han implicado en tromboembolismo venoso y arterial. Los grupos no O presentan mayor riesgo de trombosis. Hay más información con el grupo A, en concreto con los portadores del alelo A1²⁴. Aunque estos grupos presentan niveles de factor VIII y de factor von Willebrand aumentados, parece que el efecto puede ser independiente de estos factores.

Existen datos menos consistentes con otras trombofilias. Los niveles elevados de factor VIII, los grupos sanguíneos diferentes del grupo 0, polimorfismos del TAFI, el polimorfismo Val34Leu del factor XIII, polimorfismos del gen de la trombomodulina, del receptor endotelial de la proteína C. Se ha evaluado su asociación, y en algunos casos se ha encontrado relación con trombosis arteriales y venosas.

Papel de la inflamación

Cada vez aparecen más evidencias de que tanto las trombosis arteriales como el tromboembolismo venoso comparten puntos comunes en cuanto a sus factores de riesgo, congénitos y adquiridos, y en lo referente a los posibles mecanismos fisiopatológicos. Es muy probable que la inflamación juegue un papel determinante en ambas situaciones. Se conocen relaciones entre la inflamación y la hemostasia. La inflamación se asocia claramente a la enfermedad cardiovascular²⁵.

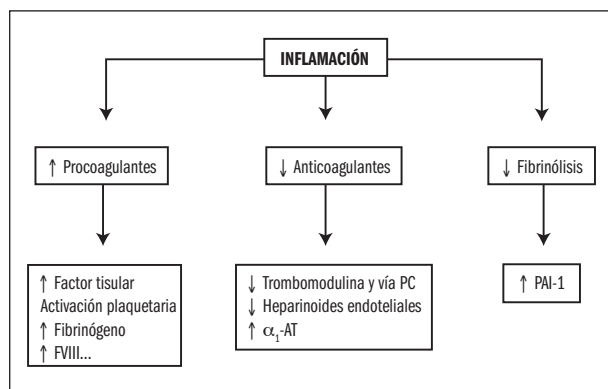


Figura 1. Efectos de la inflamación en la hemostasia.

En un trabajo se encontró que los polimorfismos que incrementan los niveles de IL-6, también incrementan el riesgo de enfermedad cardiovascular²⁶. Por otra parte, la inflamación contribuye al tromboembolismo venoso.

Los citocinas proinflamatorias (TNF, IL-1) incrementan el factor tisular, el fibrinógeno, y disminuyen el potencial anticoagulante (Figura 1). Cada vez hay más evidencias de que la inflamación desempeña un claro papel en todos los estadios de la aterotrombosis. Las estatinas se consideran hoy en día como fármacos clave en el tratamiento de la aterotrombosis ya que son capaces de corregir la dislipemia, pero también de disminuir la inflamación, disminuyen la progresión de la placa de ateroma, la estabilizan y favorecen su regresión. Los niveles de proteína C-reactiva predicen el riesgo de eventos cardiovasculares, y los cambios de estilos de vida que reducen el riesgo cardiovascular disminuyen la PCR.

Los estudios *JUPITER* muestran que la reducción de PCR tras el tratamiento con rosuvastatina en pacientes con cifras de LDL bajas disminuía los eventos isquémicos¹¹. El tratamiento con rosuvastatina en pacientes con PCR elevada y LDL normal disminuía la incidencia de infarto un 54%, de ictus un 48% y la mortalidad un 20%.

También se apreció una disminución del riesgo de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar del 43%¹².

Estos estudios demuestran claramente que el tratamiento con estatinas protege del riesgo de trombosis venosa y arterial, probablemente mediante su efecto antiinflamatorio, por lo que es muy posible que la inflamación sea importante en la conexión epidemiológica y clínica entre el tromboembolismo venoso y la aterotrombosis. Esto hace pensar que la inflamación sería un elemento clave entre ambos tipos de trombosis, y posiblemente elementos pertenecientes a las vías implicadas en la inflamación sean en el futuro posibles dianas terapéuticas.

Referencias bibliográficas

- Prandoni P, Bilora F, Marchiori A, Bernardi E, Petrobelli F, Lensing AW, et al. An association between atherosclerosis and venous thrombosis. *N Engl J Med*. 2003; 348: 1435-41.
- Hong C, Zhu F, Du D, Pilgram TK, Sicard GA, Bae KT. Coronary artery calcification and risk factors for atherosclerosis in patients with venous thromboembolism. *Atherosclerosis*. 2005; 183: 169-74.
- Van der Hagen PB, Folsom AR, Jenny NS, Heckbert SR, O'Meara ES, Reich LM, et al. Subclinical atherosclerosis and the risk of future venous thrombosis in the Cardiovascular Health Study. *J Thromb Haemost*. 2006; 4: 1903-8.
- Sørensen HT, Horvath-Puho E, Pedersen L, Baron JA, Prandoni P. Venous thromboembolism and subsequent hospitalisation due to acute arterial cardiovascular events: a 20-year cohort study. *Lancet*. 2007; 370: 1773-9.
- Brækkan SK, Mathiesen EB, Njølstad I, Wilsgaard T, Størmer J, Hansen JB. Family history of myocardial infarction is independent risk factor for venous thromboembolism: the Tromsø study. *J Thromb Haemost*. 2008; 6: 1851-7.
- Heit JA. Venous thromboembolism: disease burden, outcomes and risk factors. *J Thromb Haemost*. 2005; 3: 1611-7.
- Woodward M, Lowe GD, Rumley A, Tunstall-Pedoe H, Philippou H, Lane DA, Morrison CE. Epidemiology of coagulation factors, inhibitors and activation markers: the Third Glasgow MONICA Survey. II. Relationships to cardiovascular risk factors and prevalent cardiovascular disease. *Br J Haematol*. 1997; 97: 785-97.
- Agno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation*. 2008; 117: 93-102.
- Ay C, Tengler T, Vormittag R, Simanek R, Dorda W, Vukovich T, Pabinger I. Venous thromboembolism: a manifestation of the metabolic syndrome. *Haematologica*. 2007; 92: 374-80.
- Squizzato A, Romualdi E, Agno W. Why should statins prevent venous thromboembolism? A systematic literature search and a call for action. *J Thromb Haemost*. 2006; 4: 1925-7.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al; JUPITER Trial Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008; 359: 2195-207.
- Glynn RJ, Danielson E, Fonseca FA, et al. A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009; 360: 1851-61.
- Tanis BC, Rosendaal FR. Venous and arterial thrombosis during oral contraceptive use: risks and risk factors. *Semin Vasc Med*. 2003; 3: 69-84.
- Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Tanis BC, Helmerhorst FM. Estrogens, progestogens and thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2003; 1: 1371-80.
- Souto JC, Almasy L, Borrell M, et al. Genetic susceptibility to thrombosis and its relationship to physiological risk factors: the GAIT study. *Genetic Analysis of Idiopathic Thrombophilia*. *Am J Hum Genet*. 2000; 67: 1452-9.
- Vossen CY, Rosendaal FR; EPCOT Study Group. Risk of arterial thrombosis in carriers of familial thrombophilia. *J Thromb Haemost*. 2006; 4: 916-8.
- Juul K, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Kofoed S, Jensen G, Nordestgaard BG. Factor V Leiden: The Copenhagen City Heart Study and 2 meta-analyses. *Blood*. 2002; 100: 3-10.
- Kim RJ, Becker RC. Association between factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations and events of the arterial circulatory system: a meta-analysis of published studies. *Am Heart J*. 2003; 146: 948-57.
- Burzotta F, Leone AM, Paciaroni K, et al. G20210A prothrombin gene variant and clinical outcome in patients with a first acute coronary syndrome. *Haematologica*. 2004; 89: 1134-8.

20. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006; 4: 295-306.
21. Tirado I, Soria JM, Mateo J, et al. Association after linkage analysis indicates that homozygosity for the 46C→T polymorphism in the F12 gene is a genetic risk factor for venous thrombosis. *Thromb Haemost.* 2004; 91: 899-904.
22. Santamaría A, Martínez-Rubio A, Mateo J, et al. Homozygosity of the T allele of the 46 C→T polymorphism in the F12 gene is a risk factor for acute coronary artery disease in the Spanish population. *Haematologica.* 2004; 89: 878-9.
23. Santamaría A, Mateo J, Tirado I, et al. Homozygosity of the T allele of the 46 C→T polymorphism in the F12 gene is a risk factor for ischemic stroke in the Spanish population. *Stroke.* 2004; 35: 1795-9.
24. Tirado I, Mateo J, Soria JM, et al. The ABO blood group genotype and factor VIII levels as independent risk factors for venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2005; 93: 468-74.
25. Lind P, Hedblad B, Stavenow L, Janzon L, Eriksson KF, Lindgärde F. Influence of plasma fibrinogen levels on the incidence of myocardial infarction and death is modified by other inflammation-sensitive proteins: a long-term cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21: 452-8.
26. Liu Y, Berthier-Schaad Y, Fallin MD et al. IL-6 haplotypes, inflammation, and risk for cardio-vascular disease in multiethnic dialysis cohort. *Am Soc Nephrol.* 2006; 17: 863-70.

TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO EN 'STENT' CORONARIO

P. ASADURIAN

*Profesor de Clínica Médica y Cardiología.
Hospital Maciel. Montevideo (Uruguay)*

Introducción

La aterotrombosis es causa de accidente cerebrovascular (ACV) e infarto (IAM) y explica el 36% de las muertes en Estados Unidos¹. La activación y agregación plaquetaria está en la génesis de esta complicación.

Terapia antiagregante: Son los fármacos más importantes en el manejo de síndrome coronario agudo (SCA) y *stents* coronarios. Dentro de ellos nos referiremos al clopidogrel, prasugrel, ticagrelor y cangrelor. El ácido acetilsalicílico (AAS) es tan importante como ellos, pero su utilidad ya ha sido sobradamente probada.

El clopidogrel nos genera dos interrogantes:

1. Los fármacos que utilizan la misma vía de metabolización ¿afectan a la biodisponibilidad de esta sustancia?

2. Los polimorfismos genéticos del CYP2C19 ¿pueden producir resistencia?

El clopidogrel es una tienopiridina que requiere una bioactivación hepática mediada por el CYP,

(CYP2C19) para transformarse en metabolito activo, luego de lo cual está en condiciones de inhibir al receptor plaquetario P2Y12 (inhibición irreversible de la agregación plaquetaria).

Interacciones farmacológicas

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP), como el omeprazol, asociados a clopidogrel, parecerían reducir un 45% la concentración del metabolito activo, y un 47% la agregabilidad plaquetaria². El estudio *JURLINK*, con 13.636 pacientes con IAM, registró 734 reingresos. Los que recibían IBP tuvieron un RR de 1,27 (IC 95%: 1,03-1,57); en cambio, en los que recibían pantoprazol el RR fue de 1,02 para nuevos eventos³. La crítica mayor a este trabajo es que el grupo de pacientes con reinfarto tenía un riesgo cardiovascular muy superior al del otro grupo.

El estudio *TRITON-TIMI 38*⁴, con 13.608 pacientes (6.813 a prasugrel y 6.795 a clopidogrel), y en el que el 33% recibían IBP, no encontró diferencias entre ambos grupos. La conclusión de los autores es que no hay contraindicación para el uso concomitante de IBP. El estudio *COGENT* (3.267 pacientes con SCA) tuvo como objetivo evaluar la asociación de omeprazol y clopidogrel vs. placebo. No hubo diferencias en IAM, muerte, ACV y revascularización miocárdica entre ambos grupos (RR = 1,02; IC 95%: 0,7-1,5), con mayor sangrado para el grupo de clopidogrel como era esperable.⁵ A día de hoy los estudios de interacción farmacológica son dudosos, retrospectivos, de poblaciones no siempre comparables, y no existen trabajos bien planeados para este fin. De todos modos no se recomienda la asociación de clopidogrel y omeprazol hasta disponer de evidencia más contundente. Conceptualmente, cuando debemos realizar profilaxis digestiva en paciente medicado con clopidogrel es recomendable evitarlo; en cambio, cuando el omeprazol sea estrictamente necesario no debe verse como una contraindicación absoluta. Igualmente, no es conveniente el uso concomitante de clopidogrel con otros inhibidores de CYP2C19, como fluoxetina, fluconazol, ticlopidina, ciprofloxacina, cimetidina, carbamazepina, etc. La FDA y la AEMPS informan sobre la interacción de clopidogrel más omeprazol, pero le otorgan mayor relevancia a las variantes genéticas.

Polimorfismos genéticos

El CYP2C19 es el responsable más importante para generar el metabolito activo del clopidogrel. La presencia de polimorfismos (CYP2C19) aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares de 5 a 7 veces⁶. La variante CYP2C19*2 afecta el 95% de los pacientes poco o

no respondedores, y hay formas homo y heterocigotas. Las formas homocigotas del CYP2C19*2 se asocian a disminución de la concentración de metabolitos activos, biodisponibilidad, efecto antiagregante y peor evolución clínica, y explican entre el 12 y el 20% de pérdida de función plaquetaria en pacientes con SCA y angioplastia⁷. La distribución varía con las etnias: 50% en chinos, 34% en afroamericanos, 25% en blancos. Otros polimorfismos genéticos, CYP2C19*3, 4, 5 y 8, son de muy baja incidencia clínica, mientras que CYP2C19*17 se asocia contrariamente a metabolizadores ultrarápidos⁷. Un estudio con 2.485 pacientes con *stents* portadores de CYP2C19*2 tuvieron mayor número de trombosis de *stent* a los 30 días⁸. Una revisión de diez estudios con un total de 11.959 pacientes homo y heterocigotas para la forma CYP2C19*2 observó más mortalidad y trombosis del *stent*⁹. El estudio *FAST-MI*, con 2.208 pacientes, demostró que la variante homocigota tuvo mayor mortalidad, ACV y eventos cardiovasculares, pero no así los heterocigotos¹⁰. Lo mismo demostró el estudio *CHARISMA GENOMICS*. El 30% de los pacientes que reciben clopidogrel tienen variables genéticas del CYP2C19*2, pero sólo el 3% es homocigota². Existe una variabilidad interindividual al clopidogrel derivada de factores clínicos y genéticos. Se consideran pacientes con mayor riesgo clínico de resistencia al clopidogrel los diabéticos, insuficiencia renal crónica, lesiones angiográficamente complejas (lesión de 3 vasos, tronco de coronaria izquierda o multifocales)⁷. El estudio *PAPI* concluye que pacientes de mayor edad, bajo peso e hipertrigliceridemia (12% de los pacientes) tenían peores pruebas de agregabilidad plaquetaria¹¹. Por otro lado, en un estudio de pacientes con *stent*, 346 pacientes de urgencia y 115 de coordinación¹², al evaluar muerte y trombosis de *stent*, las variables de mayor peso estadístico fueron: el *stent* liberador de fármacos (HR = 5,73; $p = 0,015$) y pacientes poco respondedores al clopidogrel (HR = 4,0; $p = 0,03$). Hay una creciente información sobre las variantes genéticas dirigidas a identificar estrategias que optimicen la asistencia del paciente, pero la aplicación clínica no está aún bien definida.

De todas formas, la validación, fiabilidad, especificidad, reproducibilidad y costos son limitados. A día de hoy no se pueden recomendar los estudios genéticos ni de función plaquetaria de rutina porque aún no hay datos claros que avalen su utilidad clínica (Tabla 1).

Tabla 1. Eventos cardiacos adversos en pacientes poco respondedores y respondedores al clopidogrel²

Eventos CV	Poco respondedores	Respondedores	p
Mortalidad total	9,6 %	3,3%	0,005
Mortalidad cardiaca	7,9 %	2,2 %	0,004
Trombosis del <i>stent</i>	8,3 %	3,3 %	0,018

Con intención de lograr una mayor inhibición plaquetaria, en el estudio *OASIS 7*¹³ se comparan, por un lado, dosis de carga de clopidogrel de 600 mg, seguidas de 150 mg/día hasta el día 7, y luego 75 mg/día hasta el día 30; y, por otro, clopidogrel de carga de 300 mg seguidos de 75 mg/día hasta el día 30. Se incluyó a 25.086 pacientes con SCA, de los cuales 17.263 recibieron *stent* coronario; la mortalidad, infarto y ACV a los 30 días es la misma para ambos grupos, con una reducción en agudo del riesgo de trombosis del *stent* (1,6% vs. 2,3%; HR = 0,68; $p = 0,001$), pero no mostró resultados positivos en los elementos duros a largo plazo.

Prasugrel: Tienopiridina que inhibe en forma irreversible el receptor plaquetario ADP P2Y, se absorbe y metaboliza a su forma activa (R 138727) por intermedio de varios isotipos CYP. Su efecto es más rápido y potente que el clopidogrel (15-60 minutos). No se conoce resistencia.

Al igual que el clopidogrel, es un inhibidor irreversible, por lo que su vida media es prolongada (7 días). El estudio *TRITON-TIMI 38*⁴, 13.608 pacientes con SCA con y sin elevación del ST e intervencionismo coronario, fueron aleatorizados: 6.813 recibieron AAS más prasugrel, carga de 60 mg v.o., seguidos de 10 mg/día, vs. 6.795 que reciben AAS + clopidogrel, carga de 300 mg, seguidos de 75 mg/día v.o. El criterio principal de valoración (*end-point*) de IAM, ACV y muerte cardiovascular fue 9,9% para prasugrel vs. 12,1% para clopidogrel (RR = 0,81; $p = 0,001$). Para trombosis de *stent*, 1,1% prasugrel vs. 2,4% clopidogrel (RR = 0,48; $p < 0,001$), 52% de reducción para el prasugrel.

Para complicaciones hemorrágicas mayores: 2,4% prasugrel vs. 1,8% clopidogrel (RR = 1,32; $p = 0,03$). Los pacientes que fueron a cirugía cardiaca sangraron más: 13,4% prasugrel vs. 3,2% clopidogrel (RR = 3,73; $p < 0,001$). Por otro lado, es importante tener en cuenta que la dosis que se utilizó de clopidogrel fue la estándar, y sólo luego de conocer la anatomía coronaria (SCASEST), por lo que el fármaco no alcanzó su máximo nivel de antigregación. En el SCA de alto riesgo, el uso de prasugrel debería diferirse, hasta conocer la anatomía coronaria, dado que los pacientes que van a cirugía cardiaca sangran cuatro veces más. También los pacientes del grupo de prasugrel, por la mayor incidencia de sangrados, suspendieron más el tratamiento. Del análisis *post hoc* existen subgrupos que no se benefician del prasugrel por mayor sangrado: ACV o AIT previos (RR = 1,54; $p = 0,04$); edad > 75 a. (RR = 0,99); peso < 60 kg (RR = 1,03); y candidatos a cirugía cardiaca². Fuera de estas situaciones, el prasugrel es superior al clopidogrel (Tabla 2). El estudio *PRINCIPLE-TIMI 44* en pacientes post angioplastia comparó un régimen de prasugrel carga de 60 mg v.o. seguido de 10 mg/día por 28 días, vs. clopidogrel 600 mg carga seguido de 150 mg/día. Se estudió la inhibición de la agregabi-

Tabla 2. Eventos tromboticos y hemorragias mayores en pacientes con clopidogrel, prasugrel, ticagrelor y cangrelor²

Estudio	Eventos tromboticos	Hemorragias >	Beneficio
TRITON-TIMI 38			
Prasugrel	9,9%	2,4%	
Clopidogrel	12,1%	1,8%	
Prasugrel vs. clopidogrel			1,6%
CHAMPION PCI			
Cangrelor	7,5%	3,6%	
Clopidogrel	7,1%		2,9%
Cangrelor vs. clopidogrel			-1,1%
CHAMPION PLATAFORM			
Cangrelor	7%	5,5%	
Placebo	8%	3,5%	
Cangrelor vs. placebo			-1%
PLATO			
Ticagrelor	9,8%	11,7%	
Clopidogrel		4,5%	3,8%
Ticagrelor vs. clopidogrel			1,2%

lidad plaquetaria y se demostró mejor resultado para prasugrel desde los 30 min de iniciado el tratamiento hasta el final del estudio con una $p < 0,0001$, de significación estadística¹⁴.

Cangrelor: Uso intravenoso y de efecto inmediato, inhibe en forma completa el receptor P2Y. Otorga niveles estables de inhibición plaquetaria, su vida media es de minutos y no requiere eliminación renal o hepática. La función plaquetaria se recupera en 60 minutos, ideal para su uso en el laboratorio de hemodinámica. El estudio *CHAMPION PCI* compara cangrelor i.v. vs. clopidogrel 600 mg v.o. en 8.877 pacientes aleatorizados a recibirlos inmediatamente antes de la intervención coronaria. El criterio principal de valoración, muerte total, infarto y revascularización miocárdica en las primeras 48 h fue del 7,5% para cangrelor vs. el 7,1% para clopidogrel (RR = 1,05); no hubo beneficio precoz no a los 30 días. Las hemorragias mayores fueron 3,6% cangrelor vs. 2,9% clopidogrel (RR = 1,26; $p = 0,06$); y, para hemorragias menores, 17,6% cangrelor vs. 15,2% clopidogrel ($p < 0,003$), con una tendencia a mayor incidencia de hemorragias para el grupo de cangrelor. El estudio *CHAMPION PLATAFORM*¹⁵, con 5.362 pacientes que van a angioplastia sin pretratamiento con clopidogrel, fueron asignados a cangrelor y placebo, y luego de finalizado el procedimiento recibieron 600 mg de clopidogrel. El criterio principal de valoración, muerte total, infarto y revascularización miocárdica en las primeras 48 h fue 7% cangrelor vs. 8% placebo (RR = 0,87; $p = 0,17$; diferencias no significativas). Cuando se analiza exclusivamente la trombosis del *stent* en las primeras 48 h, el cangrelor tuvo mejor resultado 0,2% cangrelor vs. 0,6% placebo, $p = 0,02$, de la mano de este resultado también tuvo menor mortalidad en

las primeras 48 h, 0,2% cangrelor vs. 0,7% placebo (RR = 0,33; $p = 0,02$). Pero debe destacarse que a los 30 días se igualan los resultados, presentando trombosis del *stent* 0,38% cangrelor vs. 0,46% placebo, con una $p = 0,65$ (no significativa), y una mortalidad igual en 1,1% para ambos grupos, $p = 0,95$. Como era esperable, los sangrados fueron más frecuentes en el grupo cangrelor: 17,5% vs. 12,5% placebo ($p < 0,001$). Al cangrelor, con una teórica apariencia ideal, no lo acompañaron los resultados clínicos.

Ticagrelor: De administración oral, no requiere biotransformación hepática y ejerce efecto directo sobre el receptor P2Y plaquetario. Su efecto es más rápido que el clopidogrel y dura 48 h, ideal para pacientes que requieran un procedimiento invasivo, reduciendo el tiempo de antiagregación.

El estudio *PLATO*¹⁶, realizado en pacientes con SCA con y sin elevación del ST, compara ticagrelor en dosis de carga de 180 mg seguida de 90 mg cada 12 h, vs. clopidogrel 300 y 600 mg v.o. de carga seguidos de 75 mg día. El criterio principal de valoración es muerte cardiovascular, infarto y ACV: 9,8% ticagrelor vs. 11,7% clopidogrel (RR = 0,84; IC 95%: 0,77-0,92; $p < 0,001$). Muerte cardiovascular 4% ticagrelor vs. 5,1% clopidogrel ($p = 0,001$). Muerte total: 4,5% ticagrelor vs. 5,9% clopidogrel ($p < 0,001$); e infarto: 5,8% ticagrelor vs. 6,9% clopidogrel ($p = 0,005$). Todos los resultados analizados tienen valor estadístico significativo a favor del ticagrelor. No hubo diferencias de valor estadístico en los sangrados: 11,6% vs. 11,2% ($p = 0,43$) ni en los sangrados mayores: 4,5% ticagrelor vs. 3,8% clopidogrel ($p = 0,03$). El ticagrelor reduce las complicaciones tromboticas en el SCA, reduce las hemorragias en pacientes que van a cirugía (dada su vida media corta), aumenta el sangrado (acorde con el hecho de ser un antitrombótico más potente) y es el único que ha demostrado menor mortalidad comparado al clopidogrel. Un nuevo metaanálisis compara ticagrelor con prasugrel, y la conclusión final es que el ticagrelor sangra menos y el prasugrel induce menos trombosis del *stent*. La selección de uno u otro dependerá de la carga trombotica y hemorrágica que tenga cada paciente.

Trombosis del *stent*: Eisenstein *et al.*¹⁷ evalúan la trombosis del *stent* liberador de fármacos (DES) y *stent* metálico (BMS) a los 6 y 12 meses. En el grupo DES para los que reciben clopidogrel con los que abandonaron el tratamiento antes de tiempo. El grupo que persistió con el clopidogrel presentó menor mortalidad a los 6 meses ($p = 0,03$) y muerte e IAM a los 24 m ($p = 0,02$).

Para los BMS, los pacientes libres de eventos los primeros 6 y 12 meses no registraron diferencias en mortalidad e IAM a los 24 m, hubieran tomado o no el clopidogrel.

En relación con este hallazgo, otro autor¹⁸ evalúa la terapia antiplaquetaria dual en DES, demostrando que

Tabla 3. Terapia antiplaquetaria en pacientes con *stent* coronarios

AAS	<ul style="list-style-type: none"> • Stent metálico: 325 mg por 1 mes y luego 100 mg al día indefinidamente • Stent con fármacos: 325 mg al día durante 3-6 meses, y luego 100 mg al día indefinidamente 	Desde el inicio
Clopidogrel	ATC: carga de 600 mg. Continuar luego del alta 75 día preferentemente durante un año en todos los casos	Desde el inicio
Prasugrel	ATC: carga de 60 mg/v.o. Continuar con 10 mg al día preferentemente durante un año en todos los casos	Desde el inicio

el 80% de los pacientes cumplen el tratamiento 6 meses, la incidencia de trombosis del *stent* fue del 1,4% a los 6 m y del 1,9% a los 18 m. La mayor tasa de trombosis fue para el grupo que suspendió el clopidogrel antes de los 6 m: quizá éste debería ser el tiempo mínimo de terapia dual. Recientemente, se presentó el estudio PRODIGY, que compara la terapia antiplaquetaria dual durante un periodo de 6 meses vs. 24 meses, sin mostrar cambios en la incidencia de infarto, muerte cardiovascular e ictus, y con menor riesgo de sangrado.

Otro estudio demuestra que 1 de cada 7 infartos se produce en pacientes con *stent* que habían suspendido el clopidogrel en el primer mes de tratamiento, y la mortalidad de este grupo a los 11 meses fue 7,5% vs. 0,7% ($p < 0,001$), y rehospitalizaciones, un 23% más. Los predictores de trombosis de *stent* de mayor peso fueron: interrupción prematura de la doble terapia antiplaquetaria (factor de mayor peso, 29%), insuficiencia renal, lesiones de bifurcaciones, diabetes, función sistólica descendida y longitud del *stent*. La educación de pacientes y familiares respecto a la terapia antiplaquetaria es el factor que más beneficio aporta.

Recomendaciones

- Las recomendaciones a día de hoy para pacientes que reciben *stent* de urgencia o de coordinación:
 - Terapia antiplaquetaria dual, AAS 325 mg + clopidogrel carga de 300 o 600 mg o prasugrel 60 mg v.o. (lo antes posible) seguida de un mantenimiento con clopidogrel 75 mg/día, o prasugrel 10 mg/día durante un periodo mínimo de 12 a 15 meses^{19,20}.
- Para después de la angioplastia:
 - AAS 162: 325 mg v.o./día; plazo mínimo, 1 mes para BMS.
 - AAS 162: 325 mg v.o./día; plazo mínimo, 3 meses para DES sirolimus.
 - AAS 162: 325 mg v.o./día; plazo mínimo, 6 meses para DES paclitaxel.
- Luego de este periodo inicial, la dosis de AAS debe mantenerse indefinidamente en dosis de 75-162 mg día (Tabla 3).
- En pacientes que requieren cirugía de revascularización miocárdica, se recomienda suspender el clopidogrel 5 días y el prasugrel 7 días antes.

- En los pacientes candidatos a cirugía de revascularización miocárdica que requieren angioplastia de urgencia (en el contexto de un IAM), no se recomienda el uso de DES, dado el alto riesgo trombótico que ellos tienen, y la necesidad de suspensión de las tienopiridinas para la intervención.

- Conceptualmente, los *stents* los DES reducen la reestenosis a costa de reducir la endotelización del *stent*; de allí su mayor riesgo trombótico respecto al dispositivo metálico. Por ello, debemos ser más firmes a la hora de mantener la terapia dual durante periodos nunca menores a 12 meses: incluso algunos autores sugieren plazos indefinidos. Este manejo será individualizado equilibrando el riesgo trombótico con el hemorrágico que cada paciente tenga.

Conclusiones

- Los nuevos fármacos antiplaquetarios en pacientes que reciben *stents* coronarios reducen la trombosis del dispositivo a expensas de mayor riesgo hemorrágico.
- La selección del fármaco ideal dependerá de los factores de riesgo clínicos y hemorrágico de cada paciente (terapia individualizada).
- Es probable que los nuevos antiplaquetarios permitan prescindir de estudios genéticos, pruebas de agregación o medición de la reactividad plaquetaria.

Referencias bibliográficas

1. Lloyd-Jones D, Adams R, Brown T, Carnethon M, Dai Sh, De Simone G, et al. Heart disease and stroke statistics. 2010 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. January 26, 2010.121. e1-e170.
2. Merino A, Grau A, Segura I, Alegría-Barrero E. Novedades en el tratamiento antitrombótico en intervencionismo coronario. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2010; 10: 34D-41D.
3. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, Szmítka PE, Austin PC, Tu JV, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ*. 2009; 180: 713-8.
4. Morrow DA, Wiviott SD, White HD, Nicolau JC, Bramucci E, Murphy SA, et al. Effect of the novel thienopyridine prasugrel compared with clopidogrel on spontaneous and procedural myocardial infarction in the Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial In-

- fraction 38: an application of the classification system from the universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2009; 119 (21): 2758-64.
5. Clopidogrel and the Optimization of Gastrointestinal Events (COGENT-1). Presented at Transcatheter Cardiovascular Therapeutics Conference. Sept 21-26, 2009; San Francisco (USA). Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00557921>.
 6. Collet JP, Hulot JS, Pena A, et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet*. 2009; 373: 309-17.
 7. Holmes D, Dehmer G, Kaul S, Leifer D, O'Gara D, Stein M. ACCF/AHA Clopidogrel clinical alert: approaches to the FDA "Boxed Warning": a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the American Heart Association Endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56: 321-41.
 8. Sibbing D, Stegheer J, Latz W, Koch W, Mehilli J, Dörrler K, et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2009; 30: 916-22.
 9. Hulot JS, Collet JP, Silvain J, Pena A, Bellemain-Appaix A, Barthelemy O, et al. Cardiovascular risk in clopidogrel-treated patients according to cytochrome P450 2C19*2 loss of-function allele or proton pump inhibitor coadministration. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56: 134-43.
 10. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, Quteineh L, Drouet E, Meneveau N, et al. Genetic determinants to clopidogrel response and cardiovascular events. FAST MI registry. *N Engl J Med*. 2009; 360: 363-75.
 11. Shuldiner AR, O'Connell JR, Bliden KP, et al. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *JAMA*. 2009; 302: 849-57.
 12. Ghannudi SE, Ohlmann P, Meyer N, Wiesel ML, Radulescu B, Chauvin M, et al. Impact of P2Y12 inhibition by clopidogrel on cardiovascular mortality in unselected patients treated by percutaneous coronary angioplasty: a prospective registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010; 3: 648-56.
 13. Mehta Sh, Bassand JP, Chrolavicius S, Diaz R, Eikelboom J, Keith AA, et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. The CURRENT-OASIS 7 Investigators. *N Engl J Med*. 2010; 363: 930-42.
 14. Bhatt D, Scirica B. Antiplatelet strategies to protect ACS patients and minimize risk: platelet activation in ACS. *Medscape cardiology education*. http://www.medscape.org/viewarticle/727063_2. 30 Aug. 2010.
 15. Bhatt DL, Lincoff AM, Gibson CM, Stone GW, McNulty S, Montalescot G, et al. Intravenous platelet blockade with cangrelor during PCI. *N Engl J Med*. 2009; 361: 2330-41.
 16. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009; 361: 2385-8.
 17. Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF, et al. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA*. 2007; 297: 159-68.
 18. Airolidi F, Colombo A, Morici N, et al. Incidence and predictors of drug-eluting stent thrombosis during and after discontinuation of thienopyridine treatment. *Circulation*. 2007; 116: 745-54.
 19. Florio L, Giambruno M, Pereda G, Junker G, Asadurian P, Oyhançabal L, et al. Consenso Uruguayo de Síndromes Coronarios Agudos sin Elevación del Segmento ST. *REV URUG CARDIOL*. 2009; 24: 208-267
 20. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Europea

de Cardiología (ESC). Manejo del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación persistente del segmento ST. *Rev Esp Cardiol*. 2009; 62 (3): e1-e47.

PAPEL DEL HEMATÓLOGO EN EL ICTUS

J.R. GONZÁLEZ-PORRAS, I. ALBERCA

Servicio de Hematología.

Hospital Clínico Universitario de Salamanca

Introducción

Según el Grupo de Estudio de las Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología, el término *ictus* se refiere a la enfermedad cerebrovascular aguda, y engloba de forma genérica a un grupo de trastornos que incluyen la isquemia cerebral, la hemorragia intracerebral (HIC) y la hemorragia subaracnoidea (HS)¹. Según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE), el ictus representa actualmente en España la segunda causa de muerte, y la primera en la mujer²; además, es el condicionante más importante de discapacidad permanente en el adulto, y consume entre el 3 y el 4% del gasto sanitario total en los países desarrollados³⁻⁴.

El significado de la atención al ictus como actividad medicoquirúrgica ha ido cambiando con el tiempo y con la evolución de las diferentes estrategias diagnósticas y terapéuticas. Esto, en parte, ha hecho que se abandone la actitud nihilista que se tenía ante esta enfermedad. Estos avances han condicionado que desde el punto de vista médico el ictus se tenga que considerar una urgencia. Además, el concepto individual de los diferentes médicos especializados que atienden al paciente con ictus también ha evolucionado y, en el momento actual, no se entiende que un paciente deba ser manejado parcialmente por distintos terapeutas de acuerdo con el momento en que se realice el diagnóstico y, sobre todo, de quién lo haya realizado y a quién se lo remita. Solamente de esta manera (actitud de urgencia, manejo multidisciplinar) se podrá cambiar el curso natural del ictus y su pronóstico. Asimismo, el concepto de medicina multidisciplinar es la base ideal para la realización de estudios de investigación de alto impacto y la mejora de la calidad.

Está plenamente aceptado que en el manejo y tratamiento del ictus agudo es necesaria una cadena asistencial multidisciplinar⁵. Esta cadena asistencial del ictus comprende desde el momento en el que se inician los síntomas y se activa el "código *Ictus*", has-

ta que el paciente es dado de alta del hospital y seguido posteriormente en la consulta, y en ella intervienen todos los niveles asistenciales: primaria, urgencias extrahospitalarias, urgencias hospitalarias, unidad de ictus (Tabla 1). Las unidades de ictus han representado el gran avance en el manejo de esta patología. Son estructuras geográficamente delimitadas con monitorización continua no invasiva, con personal entrenado y coordinado por neurólogos, o médicos especializados en ictus, que dirigen un equipo multidisciplinar que atiende al paciente con ictus. De esta manera, el paciente con ictus agudo es reconocido de la mejor manera posible, y se beneficia de todos los avances tecnológicos y terapéuticos disponibles. Con un nivel de evidencia IA, esta cadena asistencial, con incorporación de la unidad de ictus, mejora la morbimortalidad con un equilibrio coste/eficacia favorable, y reduce las complicaciones y la dependencia⁶.

Escenarios de interés para un hematólogo en el ictus

El hematólogo debe formar parte del grupo multidisciplinar de atención del ictus. En la Tabla 2 se representan los escenarios de interés para un hematólogo en la asistencia a pacientes con ictus.

Ictus de causa hematológica

A diferencia de lo que ocurre en el síndrome coronario, el ictus es una enfermedad heterogénea con múltiples causas. De este modo, tras la confirmación del ictus, el tipo (isquémico o hemorrágico), su topografía y su extensión debe realizarse un estudio encaminado a

Tabla 1. Cadena asistencial del ictus

Paciente	1. Reconocimiento de los síntomas 2. Percepción de urgencia
Urgencias extrahospitalarias (112)	3. Activación del "código Ictus"
Servicio de Urgencias	4. Atención por el Equipo de Ictus 5. Solicitud de TC craneal urgente 6. Iniciar medidas generales del tratamiento del ictus
Unidad de Ictus	7. Medidas generales del tratamiento del ictus 8. Tratamiento específico de la fase aguda (fibrinólisis) 9. Ensayos clínicos (fase aguda y prevención secundaria) 10. Protocolo de diagnóstico etiológico 11. Realización de Doppler transcerebral 12. Rehabilitación precoz 13. Iniciar prevención secundaria 14. Interacción asistencial con otros servicios del hospital 15. Educación sanitaria 16. Contactar con el servicio de trabajo social o asistencia social del hospital para concertar centros de convalecencia
Consulta externa/ambulatoria	17. Protocolo de seguimiento del ictus 18. Cumplimiento de la prevención secundaria del ictus 19. Prevención secundaria de las enfermedades vasculares 20. Detección precoz de depresión y demencia post-ictus

conocer las causas que lo originaron, con vistas a iniciar la prevención secundaria lo antes posible. En este sentido, tres son los mecanismos implicados en el desarrollo del ictus:

1. alteración en el vaso sanguíneo (ictus aterotrombóticos e ictus por enfermedad de pequeño vaso [lacunar]);
2. alteración en la sangre (estados de hipercoagulabilidad o ictus de causa hematológica);
3. origen cardioembólico (ictus cardioembólico).

Aunque el ictus de causa hematológica es infrecuente, el conocimiento de esta heterogeneidad etiológica es imprescindible para establecer un diagnóstico adecuado y procurar un tratamiento específico. Además, no es infrecuente que el ictus pueda ser, incluso, la forma de presentación de una hemopatía subyacente. Las alteraciones hematológicas que pueden provocar ictus son muy numerosas y variadas (Tabla 3). Estos procesos, por lo general, se sospechan por alteraciones en los test de laboratorio.

La mayoría de los estudios no han demostrado una clara asociación entre las diferentes trombofilias hereditarias (factor V Leiden, mutación G20210A del gen de la protrombina, déficit de proteína C, proteína S o antitrombina) y el ictus isquémico⁷. Sólo algunos estudios han encontrado asociación entre trombofilia e ictus isquémico en pacientes jóvenes, sobre todo cuando estaban presentes factores de riesgo cardiovascular clásicos como el tabaco^{8,9}. Sin embargo, es posible en-

Tabla 2. Escenarios comunes para la práctica del hematólogo en la cadena asistencial del ictus

Test de hipercoagulabilidad anormales
Ictus en jóvenes
Ictus recurrentes
Tratamiento antitrombótico/antiagregante
Participación en la elaboración de protocolos, guías o vías clínicas
Participación en la realización de ensayos clínicos o proyectos de investigación

Tabla 3. Ictus de origen hematológicos

· Hipercoagulabilidad o trombofilia hereditaria
· Síndrome antifosfolípido
· Coagulación intravascular diseminada
· Púrpura trombótica trombocitopénica
· Trombocitopenia inducida por heparina
· Neoplasias mieloproliferativas crónicas (trombocitemia esencial, policitemia vera)
· Otras (anemia de células falciforme, síndromes de hiperviscosidad, hemoglobinuria paroxística nocturna, etc.)

contrar otros trabajos que van en contra de tal asociación¹⁰⁻¹¹. En el caso de la homocisteína, la asociación entre hiperhomocisteinemia e ictus isquémico es más evidente¹², pero la reducción de los niveles de homocisteína con suplementos de ácido fólico y complejos vitamínicos B no ha demostrado efecto alguno en la prevención¹³.

Los estudios que analizan la relación entre el ictus isquémico y los anticuerpos antifosfolípidos también ofrecen resultados contradictorios. Estudios prospectivos observacionales demuestran una asociación entre el síndrome antifosfolípido y el ictus isquémico en pacientes jóvenes¹⁴. Además, los pacientes con síndrome antifosfolípido tienen aumentado el riesgo de recurrencia trombótica. Sin embargo, el estudio aleatorizado APSS (Antiphospholipid Antibodies and Stroke Study) no encontró diferencias en la tasa de recurrencia del ictus entre los pacientes con anticuerpos antifosfolípidos y aquellos sin anticuerpos antifosfolípidos. Además, no se demostró el beneficio de la anticoagulación con warfarina frente a la antiagregación en la reducción de la recurrencia del ictus¹⁵.

Pese a la falta de evidencia científica, la solicitud de los estudios de trombofilia en el ictus isquémico es frecuente¹⁶. Pero, si el resultado de la trombofilia es positivo, ¿cómo deberíamos actuar? Para contestar de forma apropiada, habremos de reflexionar a tres niveles:

1. Evaluar si existen otros mecanismos más comunes que puedan explicar el origen del ictus isquémico (p. ej., fuente cardioembólica que requiera anticoagulación). 2) Establecer si los resultados de trombofilia son fiables; por ejemplo, durante el ictus o el tratamiento anticoagulante puede detectarse un déficit adquirido de proteína C o proteína S sin que sea indicativo de un estado de hipercoagulabilidad hereditaria.

3) ¿La trombofilia puede explicar de forma plausible el origen del ictus? En general, en pacientes mayores con presencia de factores de riesgo cardiovascular un estudio alterado de trombofilia es poco probable que tenga implicaciones clínicas. Sin embargo, parece más apropiado dar más valor a la trombofilia en pacientes

jóvenes con ictus de etiología indeterminada y sin factores de riesgo cardiovascular.

No obstante, existen tres situaciones trombofílicas de especial interés: uso de anticonceptivos orales (ACO) en mujeres jóvenes, ictus isquémico en pacientes con cáncer y trombosis venosa cerebral (TVC). El empleo de anticonceptivos orales parece inducir sólo un mínimo riesgo de ictus isquémico cuando se prescriben a mujeres sin factores de riesgo vascular¹⁷. Pero, dado el amplio uso de estos fármacos, no debemos infravalorar dicha situación. Además, el riesgo de ictus asociado a ACO se incrementa de forma significativa, en las mujeres fumadoras, hipertensas o con diabetes. Asimismo, el consumo prolongado de anticonceptivos (>6 años) puede asociarse con un mayor riesgo, sobre todo en mujeres mayores de 36 años¹⁸. La terapia hormonal sustitutiva también se ha relacionado con un incremento modesto del riesgo de ictus¹⁹. En el ictus isquémico del paciente con cáncer, especialmente en aquellos con enfermedad diseminada o ancianos, la endocarditis marántica puede representar hasta el 20% de la causa del ictus isquémico. La ecocardiografía transesofágica y la heparina de bajo peso molecular constituyen el método diagnóstico y la modalidad terapéutica preferida. La oclusión trombótica de una vena y/o seno venoso (TVC), al dificultar el drenaje sanguíneo local produce un aumento de la presión en esa zona del cerebro y el desarrollo de edema cerebral. Cuando la presión tisular y en las venas de drenaje aumenta lo suficiente como para que disminuya la presión de perfusión arterial por debajo del umbral isquémico, se producirá un infarto venoso cerebral. Los factores etiológicos y condiciones predisponentes de la TVC son muy numerosos²⁰. Sin embargo, en aproximadamente el 20-25% de los pacientes se desconoce la etiología. Los anticonceptivos orales se encuentran como única causa en el 10% de los casos de trombosis venosa y, como factor asociado, en casi el 50% de las mujeres. Dependiendo de las series, hasta en el 35-75% de los pacientes con TVC se detectan diversos estados alterados de hipercoagulabilidad hereditaria.

Lo que debe saber un hematólogo del manejo antitrombótico del ictus

El empleo de fármacos antiagregantes (AG) o anticoagulantes (AC) durante la fase aguda del ictus dependerá fundamentalmente de su causa. Se recomienda iniciar el tratamiento en las primeras 24-48 horas del ictus con ácido acetilsalicílico (AAS) 300 mg al día asociado a dipiridamol 200 mg cada 12 horas en los pacientes con ictus isquémicos de tipo aterotrombótico, lacunar o criptogénico y sin contraindicaciones para recibir un agente antiplaquetario. En

los pacientes con alergia o intolerancia al AAS –o repetición de episodios isquémicos a pesar de él–, se aconseja utilizar clopidogrel 75 mg al día. La doble antiagregación con AAS y clopidogrel está desaconsejada para la prevención a largo plazo del ictus no cardioembólico. El tratamiento antiagregante puede emplearse con seguridad en combinación con dosis bajas de heparina subcutánea para la profilaxis de la trombosis venosa profunda.

La AC (heparina sódica intravenosa, que puede sustituirse posteriormente por cumarínicos) en la fase aguda del ictus se debe emplear en el ictus cardioembólico, la trombosis de senos venosos cerebrales y los estados de hipercoagulabilidad. Existen casos de ictus donde la indicación de AC o AG no está establecida (dissección arterial, foramen oval permeable, ateromatosis aórtica o trombosis carotídea). En otros casos especiales, la asociación de AG y AC puede resultar beneficiosa (ictus cardioembólico recurrente a pesar de una correcta anticoagulación, o pacientes con ictus de origen mixto, cardioembólico y patología aterosclerótica).

El tratamiento fibrinolítico con activador del plasminógeno tisular recombinante (rt-PA) por vía intravenosa está recomendado para el infarto cerebral agudo de menos de 4,5 horas de evolución con un nivel de evidencia científica IA²¹. En caso de fibrinólisis, los AG o AC no deben emplearse hasta pasadas 24 horas. El principal efecto secundario de la fibrinólisis es la hemorragia cerebral. Sin embargo, la tasa es baja (2-6%). La modalidad de fibrinólisis intraarterial con rt-PA en oclusiones de arteria cerebral media ha demostrado su utilidad incluso antes de las 6 horas de inicio de los síntomas. No obstante, su uso se recomienda en centros con unidades de radiología intervencionista experimentadas.

Tras sufrir un ictus, la tasa de recurrencia se sitúa en torno a un 10%. Por tanto, es fundamental una buena estrategia de prevención secundaria mediante el control de los factores de riesgo cardiovascular y el tratamiento específico. Se recomienda la antiagregación oral en la prevención secundaria del ictus aterotrombótico, lacunar o de etiología indeterminada usando AAS 100-300 mg al día, clopidogrel 75 mg al día o triflusal 300 mg al día cada 12 horas.

La AC orales se reservan para el ictus cardioembólico o hipercoagulabilidad. La mayoría de los casos de ictus cardioembólicos son debidos a la fibrilación auricular no valvular y requieren un INR entre 2-3. Valores de INR superiores (2,5-4), e incluso asociación con AG, pueden ser recomendados en ictus isquémicos por valvulopatía reumática y en prótesis mecánica. Los AC orales están también recomendados en algunos pacientes con insuficiencia cardíaca y disfunción ventricular (fracción de eyección inferior al 35%) y durante el mes posterior a sufrir un IAM.

Nadie duda de la utilidad de los AC orales pero éstos son difíciles de manejar (múltiples interacciones, estrecho margen terapéutico, susceptibilidad genética, necesidad de monitorización, etc.). Por todo ello, en los últimos años existe un interés creciente en el desarrollo de nuevos anticoagulantes orales exentos de los problemas de manejo de los AC clásicos. Los inhibidores de la trombina o el factor Xa presentan resultados prometedores en la prevención del ictus por FA. En este sentido, el estudio *RE-LY* comparó dabigatrán frente a warfarina, demostrando una eficacia similar con una menor tasa de complicaciones hemorrágicas²².

Tratamiento médico de la hemorragia cerebral

Los ictus hemorrágicos representan aproximadamente el 15-20% de todos los ictus. Según la localización del sangrado, se distinguen la hemorragia parenquimatoosa o intracerebral y la hemorragia subaracnoidea.

La causa más frecuente de hemorragia cerebral es la hipertensión arterial. Las enfermedades hematológicas representan menos del 10% de las causas de hemorragia cerebral, entre las que se encuentran las coagulopatías congénitas (hemofilia, enfermedad de von Willebrand, afibrinogenemia) o las coagulopatías adquiridas (PTT, CID, neoplasias hematológicas). No obstante, no se debe olvidar que una causa importante de la hemorragia cerebral son las alteraciones en la coagulación producidas por los fármacos antitrombóticos/trombolíticos.

La alteración de la coagulación debe corregirse rápidamente para frenar el crecimiento de la hemorragia cerebral y, por tanto, el deterioro neurológico: en el caso de las coagulopatías hereditarias, mediante el uso de concentrados del factor de la coagulación deficiente, mientras que, en el caso de las coagulopatías secundarias, tratando la patología de base. Cuando la hemorragia cerebral se relaciona con el empleo de fármacos trombolíticos o antitrombóticos, deberá suprimirse el fármaco y revertirse el trastorno de la coagulación lo antes posible. En los pacientes tratados con anticoagulantes orales, se debe administrar vitamina K o concentrados de complejo de protrombina y, si están recibiendo heparina intravenosa, debe administrarse sulfato de protamina (1 mg/100 UI de heparina presente en plasma). El sulfato de protamina en pacientes que reciben heparina de bajo peso en dosis terapéuticas no está claramente establecido, aunque algunos expertos lo recomiendan. En los pacientes que están en tratamiento antiagregante se discute la necesidad de transfundir plaquetas o utilizar DDAVP. En la hemorragia cerebral, tras el uso de trombolíticos el tratamiento incluye la administración de fibrinógeno, plasma fresco y la infusión de plaquetas. Los resultados de los ensayos en fase III con factor VII activado re-

Días Atención	① Urgencias	① ① ② ③ Unidad de Ictus	④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ALTA Planta de Neurología
Atención-cuidados			
Evaluaciones - test		Descartar "ictus hematológico" Valorar: · Estudios de trombofilia	
Medicación		Valorar · Fibrinólisis · Antiagregación · Anticoagulación · Reversión de anticoagulación · Tratamiento trombopenia Tratamiento complicaciones hemorrágicas	
Actividad			
Dieta			
Información			Recomendaciones seguimiento al alta antiagregación/ anticoagulación
Destino Criterio de alta			

Figura 1. Matriz temporal de la vía clínica del ictus.

combinante para evitar el crecimiento precoz de la hemorragia cerebral han sido negativos²³. Es posible que los pacientes tratados de forma muy precoz, que además tienen hemorragias más pequeñas (< 60 mL) y sin contaminación ventricular puedan beneficiarse de este tratamiento. Los antifibrinolíticos (ácido tranexámico) se han utilizado para estabilizar el coágulo y prevenir el resangrado, pero su uso es controvertido al asociarse con una mayor frecuencia de isquemia cerebral y trombosis venosa.

Implantación de una vía clínica para la atención del ictus

El hematólogo debe participar en el desarrollo, implantación y evaluación de una vía clínica del ictus. Las vías clínicas (VC) son herramientas para la asistencia estandarizada en procesos con poca variabilidad, y se ha demostrado su utilidad en la práctica clínica²⁴. A pesar de la publicación de múltiples guías, internacionales y nacionales, en el diagnóstico y tratamiento del ictus, es necesario un plan de actuación local coordinado y homogeneizado entre diversos especialistas que asegure el cumplimiento de las recomendaciones de la medicina basada en la evidencia. Son planes asistenciales locales que se aplican al enfermo de ictus. Las VC o mapas de cuidados coordinan la calidad asistencial y definen cuándo, cómo y en qué secuencia la atención al paciente con ictus se ha de proporcionar.

La forma de presentación más común que adoptan las VC es la de una matriz temporal: en el eje de las abscisas, se coloca el tiempo en divisiones por días –o incluso horas– y la ubicación del enfermo; en el eje de las ordenadas, se distribuyen todas las acciones e intervenciones cuidadosamente distribuidas (evaluaciones y asistencias, determinaciones o tests de laboratorio, tratamientos médicos y cuidados de enfermería, medicación, actividad, fisioterapia, dieta, información y apoyo al enfermo y/o familiar, criterios de ingreso o de alta). Las VC facilitan la atención sistemática y multidisciplinar del paciente con

ictus, pero no debemos olvidar que no reemplazan el juicio clínico del profesional. Un esquema general de la matriz de una vía clínica del ictus es el que se presenta en la Figura 1.

El hematólogo debe participar, entre otros, en: *a)* el diseño del plan de actuación para descartar el ictus "hematológico"; *b)* la homogeneización de los estudios de trombofilia y su implicación clínica; *c)* el plan de tratamiento antiagregante/anticoagulante/fibrinolítico y sus complicaciones; *d)* el tratamiento médico de la hemorragia cerebral; y *e)* las instrucciones al alta para el seguimiento del tratamiento antiagregante/anticoagulante.

El grado de cumplimiento de la VC ha de realizarse, generalmente, mediante indicadores de calidad que analicen las variaciones (diferencia entre lo esperado y lo proyectado). El análisis de las causas que han motivado la variación evitable permite la mejora de la asistencia del paciente con ictus.

Estudios de investigación o ensayos clínicos

El manejo multidisciplinar del ictus (cadena asistencial multidisciplinar, vía clínica del ictus) proporciona un marco común adecuado para la investigación y el desarrollo de ensayos clínicos. Toda institución sanitaria ha de tener como objetivos últimos de su actividad no sólo la asistencia al paciente sino también la investigación y la inclusión de los pacientes en los ensayos clínicos.

Conclusión

El tratamiento multidisciplinar bajo la aplicación de vías clínicas mejora la calidad asistencial del paciente con ictus. El hematólogo debe formar parte del equipo multidisciplinar del ictus.

Referencias bibliográficas

1. Acuerdo para el uso del término ICTUS. En: Díez-Tejedor E, editor. Guía para el diagnóstico y tratamiento del ictus. Guías oficiales de la Sociedad Española de Neurología. Barcelona: Prous Science; 2006.
2. Instituto Nacional de Estadística [Internet]. Defunciones según la causa de muerte. 2006. Disponible en: www.ine.es
3. Álvarez Sabin J, Alonso de Lecinana M, Gallego J, Gil-Peralta A, Casado I, Castillo J, et al. Plan for stroke healthcare delivery. *Neurologia*. 2006; 21 (10): 717-26.
4. WHO [Internet]. Revised Global Burden of Disease (GBD) 2002. Estimates of mortality, YLL, YLD and DALYs by sex, age and cause, for 14 WHO subregions for 2002 as reported in the World Health Report 2004. Disponible en: <http://www.who.int/healthinfo/bodgbd2002revised/en/index.html>
5. Gil-Núñez AC, Vivancos J. Cadena asistencial del ictus. En: Díez-Tejedor E, editor. Ictus, una cadena asistencial. Madrid: Ediciones Mayo; 2004. p. 39-51.
6. Stroke Unit Trialist's Collaboration. Organised in patient (stroke unit) care for stroke. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 4. Art. n.º: CD000197. doi: 10.1002/14651858.CD000197.pub2.
7. Boekholdt SM, Kramer MHH. Arterial thrombosis and the role of thrombophilia. *Semin Thromb Hemost*. 2007; 33: 588-96.
8. De Stefano V, Chiusolo P, Paciaroni K, Casorelli I, Rossi E, Molinari M, et al. Prothrombin G20210A mutant genotype is a risk factor for cerebrovascular ischemic disease in young patients. *Blood*. 1998; 91: 3562-5.
9. Lalouschek W, Schillinger M, Hsieh K, Endler G, Tentschert S, Lang W, et al. Matched case-control study on factor V Leiden and the prothrombin G20210A mutation in patients with ischemic stroke/transient ischemic attack up to the age of 60 years. *Stroke*. 2005; 36: 1405-9.
10. Austin H, Chimowitz MI, Hill HA, Chaturvedi S, Wechsler LR, Wityk RJ, et al. Cryptogenic stroke in relation to genetic variation in clotting factors and other genetic polymorphisms among young men and women. *Stroke*. 2002; 33: 2762-8.
11. Pezzini A, Grassi M, Del ZE, Archetti S, Spezi R, Vergani V, et al. Cumulative effect of predisposing genotypes and their interaction with modifiable factors on the risk of ischemic stroke in young adults. *Stroke*. 2005; 36: 533-9.
12. Casas JP, Bautista LE, Smeeth L, Sharma P, Hingorani AD. Homocysteine and stroke: evidence on a causal link from mendelian randomisation. *Lancet*. 2005; 365 (9455): 224-32.
13. Clarke R, Halsey J, Lewington S, Lonn E, Armitage J, Manson JE, et al. Effects of lowering homocysteine levels with B vitamins on cardiovascular disease, cancer, and cause-specific mortality: meta-analysis of 8 randomized trials involving 37485 individuals. *Arch Intern Med*. 2010; 170 (18): 1622-31.
14. Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW. Management of antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review. *JAMA*. 2006; 295: 1050-7.
15. Levine SR, Brey RL, Tilley BC, Thompson JL, Sacco RL, Sciacca RR, et al. Antiphospholipid antibodies and subsequent thromboocclusive events in patients with ischemic stroke. *JAMA*. 2004; 291: 576-84.
16. Coppens M, van Mourik JA, Eckmann CM, Buller HR, Middeldorp S. Current practice of testing for hereditary thrombophilia in The Netherlands. *J Thromb Haemost*. 2007; 5: 1979-81.
17. Gillum LA, Mamidipudi SK, Johnston SC. Ischemic stroke risk with oral contraceptives: a meta-analysis. *JAMA*. 2000; 284: 72-8.
18. European Stroke Initiative. Stroke prevention by the practitioner. *Cerebrovasc Dis*. 1999; 9 (Suppl 4): 1-61.
19. Wassertheil-Smoller S, Hendrix S, Limacher M, Heiss G, Kooperberg C, Baird A, et al. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA*. 2003; 289: 2673-84.
20. Agnelli G, Verso M. Epidemiology of cerebral vein and sinus thrombosis. En: Caso V, Agnelli G, Paciaroni M, editors. Handbook on cerebral venous thrombosis. Basel: Karger; 2008. p. 16-22.
21. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008; 359 (13): 1317-29.
22. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; 361 (12): 1139-51.
23. Mayer SA, Davis SM, Skolnick BE, Brun NC, Begtrup K, Broderick JP, et al. Can a subset of intracerebral hemorrhage patients benefit from hemostatic therapy with recombinant activated factor VII? *Stroke*. 2009; 40 (3): 833-40.
24. Caminiti C, Scoditi U, Diodati F, Passalacqua R. How to promote, improve and test adherence to scientific evidence in clinical practice. *BMC Health Serv Res*. 2005; 5:62.

