

Anticoagulantes

José Navarro Robles,* Jesús Salvador Valencia Sánchez,*
Arturo Abundes Velasco,* Lidia Betancourt H**

RESUMEN

El papel de la trombina en el proceso de coagulación es considerado de gran importancia. Esta enzima, cuya acción fisiológica es evitar la extravasación de sangre, posterior al daño vascular y promover la reparación del tejido, también tiene una manifestación adversa: la trombosis. Los anticoagulantes tienen un lugar importante en la terapéutica de diversas patologías, principalmente en la isquémica y vascular cardíacas. Durante mucho tiempo sólo se contaba con la heparina estándar y las cumarinas (warfarina), que aunque se constituyan como medicamentos de elección para la terapéutica de las enfermedades vasculares, conllevan efectos colaterales adversos. Sin embargo, en un futuro existe la posibilidad de sustituirlos por fármacos específicos para inhibir la trombosis, ya que estos medicamentos ofrecen resultados más seguros para lograr la prevención y propagación de trombos en las enfermedades cardiovasculares. Por ejemplo, el tratamiento indicado en cardiopatía isquémica es la trombólisis más ácido acetilsalicílico más heparina, no sin antes realizar un análisis cuidadoso del paciente.

Palabras clave: Trombina, anticoagulante, heparina y warfarina.

ABSTRACT

Thrombin's role in coagulation process is considered of great importance. This enzyme, which has physiologic action of avoid extravasating of blood, back the vascular harm and promote repairing of the tissue, has and adverse demonstration too: thrombosis. Anticoagulants have a place very important in the therapeutics of several pathologies, mainly in ischemic and vascular cardiac diseases. A long time ago we only had with standard heparin and coumarin (warfarin). Although were considered as select drugs for therapeutic of vascular diseases. These drugs carry to adverse collateral effects. Nevertheless in the future there will possibility of to replace them by specific drugs to inhibit thrombosis. These drugs after results more secure to obtain the prevention and propagation of thrombos in the cardiovascular diseases. For example, the treatment indicated to ischemic cardiopathy is the thrombolysis add acetylsalicylic acid add heparin. Before to prescription one's should do a carefulness analysis of patient.

Key words: Thrombin, anticoagulant, heparin and warfarin.

INTRODUCCIÓN

Las lesiones vasculares provocan espasmo de los vasos arteriales con capa elástica y muscular, exponen a los elementos de la sangre al contacto con el tejido subendotelial y activan las plaquetas, que a través de agregación forman el trombo plaquetario, fenómeno conocido como hemostasis primaria. Estas reacciones persiguen interrumpir la hemorragia, que puede ser debida a rotura de un vaso, o lesión ateromatosa.¹ La fase secundaria está constituida por la serie de reacciones enzimáticas que

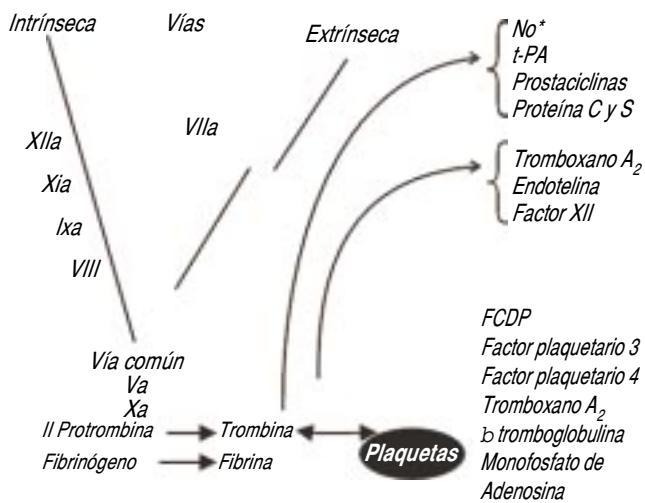
forman fibrina. La trombina es la enzima más importante de esta cascada, producto final de las vías intrínseca y extrínseca de la coagulación.¹ Una vez constituida tiene varios efectos que pueden amplificar la coagulación, entre ellos, conversión de fibrinógeno soluble en fibrina insoluble, activación del factor XIII, que estabiliza el coágulo de fibrina, activación de plaquetas que aceleran la generación de trombina y la activación de los factores V y VIII, además de la formación de algunos anticoagulantes² (Figura 1).

La acción fisiológica primaria de la trombina es evitar la extravasación de sangre posterior a daño vascular y promover la reparación, en algunas circunstancias promueve trombosis o coagulación patológica y contribuye a la patogénesis de la enfermedad.³

* Cardiólogo.

** Neumóloga.

Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.



*Factor relajante derivado del endotelio

FCDP: Factor de crecimiento derivado de las plaquetas

t-PA: Activador tisular de plasminógeno

Figura 1. Cascada de la coagulación, efectos terminales y alternos de trombina.

Los síndromes isquémicos coronarios agudos como angina inestable e infarto del miocardio, el síndrome de trombosis venosa profunda y la tromboembolia pulmonar, representan enfermedades vasculares comunes donde la actividad inapropiada de trombina juega un papel crítico en su patogénesis. De este modo, la inhibición de trombina es una modalidad terapéutica importante.

AGENTES INHIBIDORES DE TROMBINA

Disponemos de fármacos que inhiben la formación de trombos, otros que disuelven un trombo, o actúan en otros pasos de la formación del trombo, éstos incluyen: fibrinolíticos y antiplaquetarios, no discutidos aquí, en general podemos agruparlos en: directos e indirectos, los últimos son los de uso tradicional representados por heparina, acenocumarina y warfarina.

Agentes indirectos

Heparina. Descubierta en 1916 por McLean,⁴ de uso rutinario desde 1930, con un peso molecular promedio de 15,000 (rango 300-30,000), en 1939 se descubrió que sólo tiene efecto en presencia de un co-factor plasmático, la antitrombina III (ATIII), un anticoagulante natural. Actúa después de unirse a ATIII, que la convierte de inhibidor lento a potente

y rápido, lo que inhibe la actividad enzimática de los factores de la coagulación: IXa, Xa, XIa y XIIa, previene la trombosis iniciada en la vía extrínseca, así como la de la vía común, que lleva a la formación de fibrina y agregación irreversible. El complejo heparina-ATIII es incapaz de inhibir el factor X, después de su unión a la superficie plaquetaria (complejo protrombinasa), actúa rígidamente en los factores XIIa, XIa y IXa de la vía intrínseca, en el factor Xa de la vía común, en el factor II (protrombina) y trombina. Sólo un tercio de la dosis estándar es necesaria para unirse a ATIII, el resto tiene mínimos efectos anticoagulantes adicionales. Su administración es por vía intravenosa o subcutánea, no disponible por vía oral, cuando se administra por vía endovenosa tiene dos fases de eliminación, la primera es rápida y lenta la segunda se une a diversas células como endoteliales, plaquetas, monocitos y neutrófilos, 50 por ciento se elimina por orina en forma natural, el resto es despolimerizada (desulfatada). Al estar en contacto con el endotelio, favorece la liberación del factor plaquetario 4, conocido como factor neutralizador de heparina, que permite que el factor Xa se una a la superficie plaquetaria y sirve de protector contra el efecto del complejo heparina-ATIII; o el monómero fibrina II, que se forma por la acción de la trombina sobre el fibrinógeno, la trombina unida al subendotelio se protege del efecto de heparina por el mismo mecanismo de la fibrina unida a trombina.⁵

Otros efectos: inhibe la actividad plaquetaria, aumenta la permeabilidad de los vasos sanguíneos, inhibe la proliferación de músculo liso vascular y contribuye a angiogénesis. Muchas proteínas con las que se une, inactivan su efecto anticoagulante, esto explica la gran variabilidad de respuesta.

Interacciones: hay resistencia de la heparina para unirse con ATIII cuando se administra junto con nitroglicerina endovenosa.

Complicaciones: en algunos enfermos la heparina induce trombocitopenia, que es más frecuente con la de pulmón de bovino (15 por ciento), que con la de porcino (seis por ciento), se relaciona con usos prolongados (10 a 15 días), es reversible, aunque puede tardar varios días en resolverse, al parecer se asocia con complejos inmunes (IgG), que afecta las fracciones Fab y Fc, situación que se observa poco con las de bajo peso molecular,⁶ efecto paradójico sobre el trombo, que se asocia con riesgo moderado a elevado de hemorragia de acuerdo a dosis, vía de administración, sensibilidad del enfermo, enfermedades intercurrentes, proteínas plasmáticas, fun-

ción plaquetaria, integridad vascular y combinación con otros fármacos como ácido acetilsalicílico y otros agentes antiplaquetarios; existe riesgo de retrombosis cuando se suspende en forma súbita,⁷ el retiro gradual y terapia alterna evita estos problemas; otras: necrosis cutánea, osteoporosis, alopecia e hiperaldosteronismo.⁸

Indicaciones: prevención y tratamiento de trombosis venosa y tromboembolia pulmonar, prevención de infarto del miocardio en angina inestable, prevención de trombo mural y tromboembolia en infarto agudo del miocardio, así como recurrencia de éste, prevención y tratamiento de trombosis coronaria en enfermos con/sin trombólisis, prevención de trombosis durante cirugía cardiovascular, cardiología intervencionista y hemodiálisis, tratamiento de la coagulación intravascular diseminada y retardo del crecimiento fetal. Uso seguro en embarazo, ya que no induce alteraciones fetales.^{9,10}

Administración: subcutánea, o endovenosa es la vía más usada para tratamiento, dosis día promedio: 30,000 unidades, la cantidad exacta está basada en la determinación del tiempo parcial de trombina activado(TPTa), modo de administración: iniciar con dosis directa de 75 unidades/kg de peso y continuar con infusión horaria en promedio 1,000 unidades/hr. La duración del tratamiento es de cinco a 10 días, las ventajas de pocos días son: menor riesgo de trombocitopenia, menor estancia hospitalaria y limitación en la presentación de otros efectos colaterales. Su efectividad aumenta asociada con ácido acetilsalicílico, es terapia adjunta a trombólisis en infarto agudo del miocardio, ya que preserva la permeabilidad del vaso y reduce la morbilidad y mortalidad, probado en varios estudios¹¹⁻¹³ donde se ensayó estreptocinasa, o activador tisular del plasminógeno recombinante (r-tPA).

Heparinas de bajo peso molecular. Son una nueva clase de anticoagulantes derivados de la heparina estándar por despolimerización enzimática o química, en fragmentos de aproximadamente una tercera parte de la heparina, se unen a ATIII, pero también a otros componentes de la cascada de la coagulación y en consecuencia disminuyen su capacidad anticoagulante, varían en efectividad para prevenir trombosis, son menos tóxicas, particularmente en términos de hemorragia.¹⁴ El peso molecular oscila entre 1,000-10,000, las que tienen peso menor a 5,000, tienen entre 16 y 20 monosacáridos por molécula, no suficientes para unirse a trombina y sólo inhiben el factor Xa, todas tienen secuencia

común de pentasacáridos para unirse a ATIII, reducida unión a proteínas, menor unión a macrófagos y células endoteliales, con incremento en la vida media plasmática, menor efecto sobre las plaquetas, mayor biodisponibilidad y eliminación por vía renal. **Indicaciones:** en prevención y tratamiento de trombosis venosa, han demostrado reducir su incidencia en pacientes sometidos a cirugía de cadera y rodilla hasta en 70 por ciento, sin incremento en el riesgo de hemorragia, son seguras y efectivas en el tratamiento de tromboembolismo venoso; en la actualidad se compara su utilidad con la heparina estándar en el manejo de pacientes con angina inestable e infarto del miocardio sin onda Q y asociado a trombólisis en el infarto del miocardio con onda Q.

Ventajas: prácticamente se elimina la necesidad de monitoreo, en general son suficientes una a dos aplicaciones por día, no cruzan la barrera placentaria, tienen baja incidencia de osteoporosis, se proyectan como alternativa interesante para tratamiento a largo plazo, incluso en combinación con warfarina.¹⁵

Tienen los mismos inconvenientes de la heparina estándar para actuar sobre la trombina unida al coágulo y para inducir trombocitopenia con base inmune. Algunas de sus características y preparaciones comerciales se describen en el cuadro I.

Otros agentes indirectos

Recientemente se han incluido diferentes fármacos que tienen la capacidad de inhibir la trombina, la mayoría no se ha utilizado en nuestro medio, salvo algunos bajo protocolo de investigación:

Cuadro I. Principales características de las heparinas de bajo peso molecular disponibles al momento actual.

| Nombre | Peso molecular | Vida media plasmática (min) |
|-------------|---------------------|-----------------------------|
| Enoxiparina | 4500 (3000-8000) | 160 |
| Nadroparina | 4500 (2000-8000) | 140 |
| Deltaparina | 5000 (2000-9000) | 130 |
| Reviparina | 4000 (2000-8000) | 200 |
| Logiparina | 4500 (3000-6000) | 110 |

Modificado de Girolani (ref. 15).

Sulfato de heparina y dermatón. Derivados de glicosaminoglicanos, producidos por fibroblastos, células endoteliales y mastocitos de mamíferos y otras células; tienen estructura similar a la heparina, pero con localización diferente de las proteínas. La ubicación de la heparina en la superficie de las células endoteliales permite que actúe como inhibidor local de trombina, sin efectos sistémicos importantes. El dermatón cataliza la inhibición de trombina a través de ATIII y otra serpina selectiva, el co-factor II de heparina, se localiza normalmente en la matriz subendotelial y su contenido se incrementa en la placa aterosclerosa, de esta manera puede servir para regular la actividad de trombina en el sitio de rotura de placa, no se encuentran disponibles para uso clínico.^{4,16}

Proteína C. Contiene 461 aminoácidos, es vitamina K dependiente, se activa por la trombina unida a trombomodulina, un receptor endotelial de trombina, de esta forma proteolisa los factores VIIa y Va y en consecuencia inhibe la coagulación, con este paso disminuye la activación del factor X, con lo que se limita significativamente la producción de trombina. Estudios con proteína C recombinante en primates han demostrado reducción importante de la oclusión de un vaso, sin prolongar el tiempo de sangrado y sin hemorragia mayor.⁴

Inhibidores del factor Xa. Inhiben la formación de trombina vía protrombina y protrombinasa, teóricamente pueden disminuir la formación de fibrina, en mayor proporción que los Inhibidores directos de trombina derivados de algunas especies de sanguijuelas y garapatas.¹⁶

Antitrombina III. Es una proteína miembro de las serpinas, un residuo de la arginina de ATIII, se asocia en forma covalente con las serinas de trombina y de esta forma la inactiva, la velocidad de formación de este complejo es lenta, pero se acelera con heparina. La ATIII inactiva otras proteasas de la vía intrínseca de la coagulación como factores IXa, Xa, XIa y XIIa. La clonación del gene de ATIII facilita su producción recombinante, puede ser particularmente útil en enfermos con anomalidades hereditarias o adquiridas de ATIII.¹⁶

Inhibidores directos de trombina

Clase relativamente nueva, se unen directamente a la trombina e inactivan selectivamente sus efectos. No están disponibles para uso clínico en nuestro medio.¹⁷

Hirudina. Producto de la saliva de la sanguijuela *Hirudo medicinalis*, compuesta de 65 aminoácidos,

obtenida ahora con técnica recombinante, se une a tres sitios específicos de la trombina.^{4,17}

Hirulog. producto sintético, tiene ventajas sobre la hirudina como: ser una molécula más pequeña que penetra más fácilmente en el trombo e inhibe mejor a la trombina, no son inhibidos por el factor antiplaquetario 4. Ha demostrado gran efectividad en diversos estudios, pero mayor riesgo de hemorragia,¹⁸ útil como terapia adjunta pos-trombólisis en infarto agudo del miocardio, comprobado en estudios como TIMI-6, 61.8 por ciento con hirudina vs 49.4 por ciento con heparina, en problemas de reoclusión, nuevo infarto, hemorragia mayor o muerte,^{19,20} el estudio TIMI-9A demostró más riesgo de hemorragia en los pacientes tratados con heparina o hirudina, que lo que se reportó en el TIMI-5, TIMI-6 y GUSTO-1 (16.2 por ciento vs 10.9 por ciento), principalmente en pacientes de > 75 años y con mayor actividad de TPTa,²¹ complicaciones similares se observaron en los estudios GUSTO-2A y HIT-III,^{22,23} utilizando dosis de r-hirudina con bolo inicial de 0.6 mg/kg y posteriormente 0.2 mg/kg hora, heparina a dosis inicial de 5000 U seguida por 1000 U/hora en pacientes con peso < 80 Kg y para > 80 kg 1 300/hora, lo que obligó posteriormente a ajustar la dosis de heparina en los estudios TIMI-9A y GUSTO-2A.^{21,22} Dosis que posteriormente se utilizaron en el Gusto IIb con dosis inicial de 0.1 mg/kg seguido de 0.1 mg/kg/hora con moderado incremento en el riesgo de hemorragia en el grupo tratado con r-hirudina, pero estadísticamente no significativo (8.8 por ciento vs 7.7 por ciento).²⁴ Otro de los inhibidores directos de la trombina el hirulog, un péptido sintético de 20 aminoácidos, ha demostrado en estudios angiográficos en pacientes con infarto agudo del miocardio que reciben tratamiento con estreptoquinasa más aspirina, ser superior a la heparina.²⁵

Argatrobén. Derivado de la arginina, inhibe tanto la trombina libre como la del trombo, se cuenta con poca experiencia, pero los resultados son satisfactorios. En investigación otros derivados. Los efectos colaterales no están del todo definidos.⁴

La terapia antitrombótica óptima deberá ser aquella que tenga efecto antitrombótico potente con efecto reducido sobre los niveles de TPTa, que permita bloquear el crecimiento del trombo dentro del preexistente "de trombosis" o lisis endógena que, además inhiba el depósito de plaquetas, fibrinógeno/fibrina, las estrategias futuras deberán incluir antitrombóticos orales que inhiban la cascada de la coagulación próxima a la trombina o directamente

con alta afinidad predominantemente sobre la placa. La duración mínima del tratamiento no está definida, pero las tendencias apuntan a que debe ser por lo menos de tres meses, tiempo en el que la mayoría de los eventos parecen ocurrir.

Anticoagulantes orales

Warfarina. Análogo del dicumarol,²⁶ igual que su congénere bishidroxicumarol, son antagonistas de la epóxido reductasa de la vitamina K y previenen la gammacarboxilación de los residuos de glutamato en los factores II, VII, IX y V. Es el anticoagulante oral más utilizado por inicio de acción predecible y biodisponibilidad homogénea. Es un compuesto racémico con potente S enantiómero y menos potente R enantiómero. Su absorción es rápida, la concentración máxima en plasma se observa 90 minutos después, con vida media de 40 hrs, el efecto anticoagulante está presente 24 hrs. después de su administración, se acumula en hígado.

El rango terapéutico varía importantemente y es influenciado por el estado nutricional del enfermo, enfermedades intercurrentes que puedan afectar el metabolismo hepático, fiebre, hipertiroidismo, alto contenido de vitamina K en la dieta, básicamente proporcionada por vegetales verdes y aguacate en grandes cantidades y particularmente por interacción farmacológica; al respecto, existe una gran cantidad de reportes, muchos anecdóticos y otros bien documentados, para facilitar su comprensión y estratificación las evidencias se han dividido en: de alta probabilidad, probable, posible y dudosa, una revisión reciente de 793 artículos,²⁷ informa de 120 fármacos y alimentos que tienen datos originales de 186 interacciones, hay 86 fármacos y alimentos asociados con alta probabilidad, con evidencia consistente a través de estudios serios, donde se demuestra el efecto de potenciación o inhibición, los fármacos se han dividido en seis categorías: antimicrobianos, anti-inflamatorios, analgésicos, cardiovasculares, gastrointestinales, sistema nervioso central y misceláneos y alimentos. Las interacciones definitivas para potenciación se han probado con fenilbutazona y sulfpirazona (no usada en nuestro medio) y griseofulvina para inhibición. Por razones obvias no se han evaluado: ácido acetilsalicílico, heparina que por si solos producen hemorragia y algunos anti-inflamatorios no esteroideos. La ausencia de pruebas no significa que no haya interacción, por lo que debe tenerse cautela en fármacos cuya familia no haya sido probada. Para concluir en que un fármaco interactúa con war-

farina o acenocumarina, se necesita: demostrar alteración en la relación internacional normalizada (INR), así como la eliminación de situaciones clínicas y dietéticas que pudieran modificar los factores de la coagulación dependientes de vitamina K, algunos autores recomiendan además la determinación de niveles de warfarina y de los factores de la coagulación vitamina K dependientes (II, VII, IX y X).²⁶

En la práctica de la cardiología resaltan fármacos como propranolol, amiodarona, propafenona entre otros. De llamar la atención es la información sobre naproxén, que concluye en que su administración no tiene efectos sobre anticoagulantes orales, lo que deberá validarse en nuestro medio, situación similar se presenta con el dextropropoxifeno, analgésico que se utiliza con relativa frecuencia en los enfermos que cursan con dolor de diversa índole y que son tratados con anticoagulantes y de acuerdo a evidencias de nivel II, potencian el efecto de los anticoagulantes (*Cuadro II*).

Indicaciones clínicas. Prevención primaria y secundaria de trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar subsecuente, para enfermos con prótesis valvulares cardíacas y otras valvulopatías cardíacas, fibrilación auricular, infarto del miocardio, ectasia coronaria, miocardiopatía dilatada, daño miocárdico por patología congénita o adquirida. Se recomienda iniciar con 10 mg el primer día, 5.0 mg los dos días siguientes y posteriormente ajustar la dosis de acuerdo a INR, el estudio habitualmente debe repetirse 10 días después y posteriormente de acuerdo a las características de cada enfermo, en promedio se realizará cada ocho semanas.

Complicaciones. Hemorragias: mayores es aquella que reúne los siguientes datos y/o sitios: intracraniana, retroperitoneal, que amerite hospitalización, transfusión, o que provoque la muerte, y menores: epistaxis, hemoptisis, hematuria, equimosis, entre otras; se relacionan con la dosis, enfermedades intercurrentes como insuficiencia renal, o hepática, anemia y sobre todo por interacción farmacológica; necrosis cutánea observada en los que tienen hemorragia por trombosis capilar y de vérulas con grasa subcutánea, particularmente en enfermos con deficiencias de proteínas C y/o S. Atraviesan la barrera útero-placentaria, lo que puede originar malformaciones a nivel del sistema nervioso central (síndrome de Dandy-Walker) y otras como hiperplasia nasal. No se concientra en leche materna.^{4,26}

De acuerdo a las recomendaciones actuales, la tendencia es utilizar cada vez más la warfarina y eliminar el uso de acenocumarina.²⁶

Cuadro II. Interacciones entre warfarina y diversos fármacos y alimentos, de acuerdo al nivel de evidencia y tipo de interacción.

| Evidencia | Potenciación | Inhibición | Sin efecto |
|----------------------|-------------------|------------------------------|------------|
| I- alta probabilidad | alcohol* | barbitúricos | alcohol |
| | amiodarona | carbamacepina | |
| | | antiácidos | |
| | cimetidina | colestiramina | atenolol |
| | clofibrato | griseofulvina | metoprolol |
| | eritromicina | rifampicina | naproxén |
| | fenilbutazona | sucralfato | ketorolaco |
| | propafenona | alto contenido de vitamina K | |
| | propranolol | en alimentos | |
| | piroxicam | alimentación | |
| II- Probable | fluconazol | entera | |
| | omeprazol | | |
| | acetaminofén | dicloxacilina | ibuprofén |
| | esteroides | ketoprofeno | |
| | anabólicos | ketoconazol | |
| | ciprofloxacina | | |
| | dextropropoxifeno | | |
| | quinidina | | |
| | fenitoína | | |
| | simvastatina | | |
| III- Posible | tetraciclina | | |
| | itraconazol | | |
| | disopiramida | azatioprina | |
| | lovastatina | ciclosporina | |
| | sulindac | | |
| IV- Dudosa | ácido nalidíxico | | |
| | norfloxacina | | |
| | ofloxacina | | |
| | gemfibrozil | diltiazem | |
| | cefaamandol | tabaco | |
| | indometacina | vancomicina | |
| | cefazolina | | |

*En presencia de daño hepático.

Solamente se incluyen algunos fármacos de uso común

Modificado de Wells P. y cols (ref. 26).

Consultar el texto.

Nuevos agentes antitrombóticos

La trombosis coronaria que complica la rotura de la placa aterosclerosa es un proceso que depende de las plaquetas y que es relativamente resistente a la inhibición de la aspirina y heparina, la limitación de ambos ha conducido al desarrollo de nuevas drogas antitrombóticas que actúen sobre las plaquetas o en diferentes sitios de la cascada de la coagulación. Los más estudiados son antagonistas de la glicoproteína IIb/IIIa (GP IIb/IIIa), receptores del fibrinógeno sobre la plaqueta e inhibidores directos de trombina. Los inhibidores de la GP IIb/IIIa son péptidos aislados

del veneno de serpiente que compiten con el fibrinógeno para ocupar los receptores de la plaqueta, algunos incluyen anticuerpos monoclonales para disminuir el problema de la antigenicidad como el abciximab (c7E3-Fab), su vida media plasmática es de aproximadamente 30 minutos posterior a su aplicación intravenosa. El barbourin es otro péptido aislado de otras serpiente *Sistrurus m. barbouri* es más específico para los receptores de la GP IIb/IIIa, otros como el eptifibatide (Integrelin) de origen sintético, se han evaluado en pacientes sometidos a procedimientos coronarios. Los no-peptídicos como el lamifibán y tirofibán selectivamente inhiben los receptores de la GP IIb/IIIa, han sido evaluados en pacientes sometidos a angioplastia coronaria y en angina inestable. Los antagonistas disponibles por vía oral como el xemilofibán, orofibán y sibrafibán, limitados a fase II de investigación clínica, aún no han demostrado ser superiores a la aspirina.²⁸

Desde que las plaquetas son activadas, reclutan plaquetas adicionales al sitio de daño vascular, a través de la síntesis de tromboxano A2 y liberación de monofosfato de adenosina (ADP), así mismo la trombina actúa como potente agonista plaquetario, interactuando con el receptor de trombina en la plaqueta; dado que la aspirina bloquea únicamente el tromboxano A2, su efectividad en la trombosis arterial es limitada, la ticlopidina y clopidogrel inhiben la agregación plaquetaria al bloquear los receptores ADP sobre la plaqueta, sin tener efecto sobre la producción de tromboxano A2, debido a su acción complementaria la combinación de aspirina y ticlopidina es ampliamente usada en los pacientes sometidos a implante de férula endovascular (stent) coronaria y revascularización quirúrgica del miocardio.²⁸

Métodos de diagnóstico para evaluar la actividad de los anticoagulantes

En general los dividimos en dos grupos: los dirigidos a la heparina y sus derivados y los utilizados para la terapia oral con cumarínicos.

Tiempo parcial de trombina activado (TPTa), se calcula a partir de un extracto de fosfolípidos, no existe estándar internacional, los valores normales varían entre 0.8-1.2, se obtiene a través de curvas de dilución. Diseñado para seguimiento del enfermo tratado con heparina, se sugiere realizarlo cada 24 hrs., rango terapéutico: 1.5-2.5, que equivale a 60-110 segundos. En la actualidad no se recomienda el uso de curva de trombina, que es más laboriosa, inexacta y obliga a realizarla por lo menos dos veces por día.

Relación Internacional Normalizada (INR), producto ya sea de realizar tiempo de protrombina (TP) o thrombotest, sensible a tres de los cuatro factores de la coagulación dependientes de vitamina K, aceptado mundialmente para seguimiento del enfermo que recibe terapia oral con cumarínicos, oficial en la República Mexicana desde 1985, según publicación del Diario Oficial de la Federación. Se obtiene de:

$$(\text{TP del enfermo}/\text{TP testigo})^{\text{ISI}}$$
, donde

TP = tiempo de protrombina

ISI = índice de sensibilidad internacional, medida de respuesta a una tromboplastina dada, para reducir los factores de la coagulación dependientes de vitamina K, el valor fijado por la Organización Mundial de la Salud es cercano o igual a 1.0, que se obtiene al utilizar tromboplastina de cerebro humano (BCT-253), los resultados difieren de acuerdo a la sensibilidad, las obtenidas de otros tejidos con valores superiores a 1.5 son poco confiables.²⁶

El rango terapéutico del INR oscila entre 2.0 y 4.2 de acuerdo a la patología, algunos autores consideran los valores hasta de 5.0 como normales, pero la experiencia ha enseñado que no se aporta beneficio extra y sí riesgo elevado de hemorragia.

Indicaciones de anticoagulación

Para profilaxis básicamente se utilizan las heparinas, en nuestro medio prevalece el uso de la heparina estándar, en dosis de 10,000 a 15,000 U en 24 hrs. Por vía subcutánea, fraccionada en dos aplicaciones, ejemplo: reposo prolongado, cirugía de cadera. En cardiología se utiliza diluida en las soluciones salinas, durante los procedimientos de angiografía diagnóstica y las modalidades de cardiología intervencionista, en esta última algunos grupos la continúan por lo menos 24 hrs.

Está del todo aceptada su prescripción en los problemas de trombosis venosa profunda, tromboembolia pulmonar, angina inestable, en cualquier tipo de infarto agudo del miocardio, con excepción de los que son sometidos a terapia lítica con estreptocinasa, donde la indicación es controvertida en las primeras 24 hrs., pero sin discusión después de este tiempo, evidencias que se apoyan en resultados de estudios donde se ensayó trombolítico más ácido acetilsalicílico y varios esquemas de heparina a) subcutánea que no reportó beneficios adicionales y el riesgo de hemorragia es bajo a moderado y b) endovenosa que reportó resultados no concluyentes y

riesgo por lo menos moderado de complicaciones hemorrágicas.²⁹ En el postoperatorio de revascularización del miocardio, colocación de prótesis valvulares cardíacas. En la fase aguda de la insuficiencia cardíaca, edema agudo de pulmón, choque cardiogénico y en general en las patologías donde se indica reposo prolongado y se clasifica al enfermo como de riesgo moderado a elevado para trombosis y embolismo secundario.

En todos los casos la dosis inicial es de 75 U/kg de peso y se continúa con 1,000 a 1,250 U/h. Los ajustes de hacen de acuerdo a los valores de TPTa. Si se justifica anticoagulación a largo plazo, al tercero o cuarto días de tratamiento se hace traslape con warfarina y después de tres a cuatro días se suspende. En general no se recomiendan tratamientos con heparina por más de 10 días. Cuando se indica para tratamiento de la angina inestable o infarto agudo del miocardio se mantiene en la dosis señalada hasta que el enfermo inicia movilización fuera de la cama y se continúa máximo dos días más por vía subcutánea, cuando el enfermo reinicia la deambulación.³⁰ En todos los casos indicamos ácido acetilsalicílico como terapia adjunta en dosis de 300 mg el primer día y posteriormente 150 mg/día. En los casos de tromboembolia pulmonar, se justifica además trombólisis con estreptocinasa 1,500,000 U en una hr. en los enfermos que cursan con uno o más de los siguientes problemas: *cor pulmonale agudo* (clínico y/o ecocardiográfico), edema agudo de pulmón, estado de choque, trombosis venosa profunda extensa y afección de nueve o más segmentos pulmonares, los dos últimos valorados en estudios de gammagrafía.

El tratamiento a largo plazo se hace con cumarínicos, de preferencia con warfarina, se recomienda iniciar con 10 mg el primer día y cinco los dos días siguientes, al cuarto día se determina el INR y de acuerdo a ello ajustamos la dosis, a futuro las determinaciones se INR se recomiendan cada cuatro a seis semanas. Los rangos recomendados pueden consultarse en el *cuadro III*.

Tiempo: Se recomienda un mínimo de tres meses en: trombosis venosa profunda, tromboembolia pulmonar, después de colocación de prótesis biológica valvular cardíaca. En el infarto del miocardio se indica en presencia: de trombo intracavitorio, disfunción ventricular importante con fracción de expulsión calculada por ecocardiografía < 30 por ciento, aneurisma ventricular, infarto anterior extenso de acuerdo al riesgo del enfermo e historia de tromboembolismo.³¹

El tratamiento es indefinido en presencia de: fi-

Cuadro III. Rangos de relación internacional normalizada (INR) recomendados para diversas patologías.

| Patología | Valor de INR | Terapia antiplaquetaria |
|-----------------------------------|-----------------|-------------------------|
| Trombosis venosa profunda | 2.0 - 3.0 | |
| Tromboembolia pulmonar | 2.0 - 3.0 | |
| Fibrilación auricular | 2.0 - 3.0 | |
| Infarto del miocardio | 2.0 - 3.0 | + |
| Ectasia coronaria | 2.0 - 3.0 | + |
| Prótesis valvular cardiaca | | |
| biológica | 2.0 - 3.0 | |
| Mecánica bivalva aórtica en RS | 2.0 - 3.0 (2.5) | |
| Mecánica bivalva mitral en RS | 2.5 - 3.5 (3.0) | |
| Mecánica aórtica con FA | 2.5 - 3.5 (3.0) | |
| Mecánica mitral univalva-bivalva | 2.0 - 3.0 (2.5) | + |
| Mecánica jaula-bola | 2.5 - 3.5 (3.0) | + |
| Mecánicas + factores de riesgo | 2.5 - 3.5 (3.0) | + |
| Mecánicas más embolismo | | |
| sistémico | 2.5 - 3.5 (3.0) | + |
| Miocardiopatía dilatada | 2.0 - 3.0 | |
| Valvulopatías mitral con historia | | |
| de embolismo o FA crónica | 2.0 - 3.0 (2.5) | |
| Valvulopatías cardíacas con | | |
| daño miocárdico y/o | | |
| dilatación de aurículas > 55 mm | 2.0 - 3.0 (2.5) | |
| Mujer embarazada con prótesis | | |
| mecánica valvular cardiaca | 2.5 - 3.0 | |

RS: ritmo sinusal, FA: fibrilación auricular, ASA: ácido acetilsalicílico.

brilación auricular, prótesis mecánica valvular cardiaca, daño miocárdico de cualquier etiología con fracción de expulsión < 30 por ciento y los que tienen factores de riesgo para recurrencia de trombosis venosa profunda y/o tromboembolia pulmonar como deficiencia de ATIII, o de proteína C y, o S, enfermedades del tejido conectivo como lupus eritematoso (anticoagulante lípido) y carcinomas, entre otros.^{32,33}

El embarazo representa un problema especial con relación al uso de anticoagulantes, sin discusión están indicados cuando la gestante tiene una o más prótesis mecánicas valvulares cardíacas, la recomendación actual es: suspender warfarina reiniciarla después de la semana trece de gestación y nuevamente suspenderla a la mitad del tercer trimestre, durante el tiempo que no se utiliza warfarina, está indicada la heparina, preferentemente por vía subcutánea, en la dosis necesaria, administrada cada seis hrs., para alcanzar niveles terapéuticos, en el cuadro II se indican los rangos de INR para el monitoreo de warfarina. Con cualquier régimen se recomienda agregar ácido acetilsalicílico 40-80 mg/día.³⁴

En los enfermos anticoagulados y con valores

de INR en límites superiores y que a pesar de ello hayan cursado con problemas tromboembólicos, se justifica la asociación de ácido acetilsalicílico en dosis de 40-80 mg/día, si hay hipersensibilidad se recomienda clopidogrel 75 a 150 mg/día y como tercera opción ticlopidina 250 a 500 mg/día. En estos casos la determinación de INR debe realizarse máximo cada cuatro semanas. Pensamos que esta combinación debe ser rutinaria en enfermos con más de una prótesis valvular cardiaca, daño miocárdico importante y en los que cursan con riesgo importante de presentar trombosis por cualquier patología.

CONCLUSIONES

Sin lugar a dudas los antitrombóticos juegan un papel definitivo en la terapéutica de diversas patologías, particularmente en la isquémica y valvular cardíacas. Durante mucho tiempo solamente se contó con heparina estándar y los cumarínicos, que tienen varios problemas derivados de su poca selectividad y de los efectos colaterales en la homeostasis. El futuro ofrece la posibilidad de sustituirlos por

fármacos específicos para inhibir la trombina, que permitirán resultados más seguros para lograr la prevención y propagación de trombos en las enfermedades cardiovasculares.

Hemos aprendido que es necesaria la dosis inicial de heparina y que la dosis diaria debe ser en promedio 24,000 U, que el uso prolongado facilita complicaciones como la trombocitopenia, por lo que nunca debe utilizarse por más de 10 días y cuando se requiere de anticoagulación a largo plazo, entre el tercero y cuarto días debe asociarse con warfarina, para suspenderla dos días después.

La cardiopatía isquémica y en particular el infarto agudo del miocardio son problemas controvertidos, en constante definición de acuerdo a nuevos conocimientos, que motivan intervenciones, algunas sin gran soporte científico y por lo tanto, son transitorias. Con los elementos de juicio actual, de manera universal se indica la trombólisis más ácido acetilsalicílico y heparina cuando no se trata de estreptocinasa, en el entendido que la intervención ideal es la coronariografía inmediata para valorar la posibilidad de angioplastia coronaria del vaso relacionado.

En cuanto a los cumarínicos, insistimos en las ventajas de la warfarina. Siempre indicamos antiagregantes plaquetarios como el ácido acetilsalicílico en dosis inicial de 300 mg y posteriormente 150 mg/día, como terapia adjunta a la heparina, lo asociamos con warfarina en dosis no mayor de 80 mg/día en los enfermos que presentan riesgos moderados a elevados de trombosis, independientemente de otra patología que haya indicado el uso de anticoagulantes, o en los que a pesar de niveles aceptables de INR, cursan con problemas tromboembólicos.

Los estudios de laboratorio recomendados son el TPTa para el monitoreo de la terapia con heparina y el INR para la warfarina, el familiarizarnos con ellos, facilitará el seguimiento de los enfermos y permitirá al medico hablar el mismo idioma.

Aceptamos que la terapia antitrombótica tiene riesgos, que incluso pueden llevar a complicaciones catastróficas, pero el análisis cuidadoso de los enfermos y el apego a la ortodoxia, sin lugar a dudas se traducirán en beneficios incalculables.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mehta J, Mehta P. Role of blood platelets and prostaglandins in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1981; 48: 366-373.
2. Harker L. Platelets and vascular thrombosis. *N Engl J Med* 1994; 330: 1006-1007.
3. Furie B, Furie BC. Molecular and cellular biology of blood coagulation. *N Engl J Med* 1992; 326: 800-806.
4. Mehta P, Mehta J. Anticoagulants. En Singh B. *Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. New York, USA, Churchill Livingstone. 1994; 281-298.
5. Hull R, Raskob G, Rosenbloom D et al. Heparin for 5 days as compared to 10 days in the initial treatment of proximal venous thrombosis. *N Engl J Med* 1990; 322: 1260-1264.
6. Hull R, Raskob G, Pineo G et al. Subcutaneous low-molecular-weight heparin compared with continuous intravenous heparin in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1992; 326: 975-982.
7. Throux P, Waters K, Lam J et al. Reactivation of unstable angina after the discontinuation of heparin. *N Engl J Med* 1992; 327: 141-146.
8. Levine M, Raskob G, Landefeld C, Hirsh J. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 1995; 108(Suppl): 276S-290S.
9. Hirsh J, Raschke R, Warkentin T, Dalen J, Deykin D, Poller L. Heparin: Mechanism of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 1995; 108(Suppl): 258S-275S.
10. Hirsh J. Heparin. *N Engl J Med* 1991; 324: 1565-1573.
11. SCATI Group. Randomized controlled trial of subcutaneous calcium-heparin in acute myocardial infarction. *Lancet* 1989; 11: 182-184.
12. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 673-682.
13. Gruppo Italiano per lo Studio de lla Sopravivenza nell'Infarto Miocardico. The International Study of Infarct Survival Group. In-hospital mortality and clinical course of 20,891 patients with suspected acute myocardial infarction randomized between alteplase and streptokinase with or without heparin. *Lancet* 1990; 336: 71-75.
14. Bounameaux H (editor). Low-molecular-weight heparins in prophylaxis and therapy of thromboembolic diseases. New York, USA, *Marcel Dekker*. 1994.
15. Girolami A. Low molecular weight heparins in clinical practice: unsolved or partially solved problems. *Arch Inst Cardiol Méx* 1998; 68: 69-75.
16. Maraganore J. Thrombin, thrombin inhibitors, and the arterial thrombotic process. *Thromb Haemost* 1993; 70: 208-211.
17. Weitz J, Califf R, Ginsberg J, Hirsh J, Throux P. New antithrombotics. *Chest* 1995; 108(Suppl): 471S-485S.
18. Van den Boss A, Deckers J, Heyndrickx G et al. Safety and efficacy of recombinant hirudin (CGP 39393) versus heparin in patients with stable angina undergoing coronary angioplasty. *Circulation* 1993; 88: 2058-2066.
19. Lee VV. Investigators TIMI-6. Initial experience with hirudin and streptokinase in acute myocardial infarction: results of the TIMI-6 trial. *Am J Cardiol* 1995; 95: 7-13.
20. Cannon C, Braunwald E. Hirudin: Initial results in acute myocardial infarction, unstable angina and angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25(Suppl): 30S-37S.
21. Antman EM. Investigators TIMI 9A. Hirudin in acute myocardial infarction. Safety report from the thrombolysis and thrombin inhibition in myocardial infarction (TIMI) 9A trial. *Circulation* 1994; 90: 1624-1630.
22. Investigators GUSTO IIa. Randomized trial of intravenous heparin versus recombinant hirudin for acute coronary syndromes. *Circulation* 1994; 90: 1631-1637.
23. HIT III Investigators. Hirudin in thrombolysis III trial. *Circulation* 1994; 90: 1638-1642.

24. Investigators GUSTO IIb. A comparison of recombinant hirudin with heparin for the treatment of acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996; 335: 775-782.
25. White HD, Aylward PE, Frey MJ, Adgey AJ, Nair R, Hillis W et al. Randomized, double-blind comparison of hirulog versus heparin in patients receiving streptokinase and aspirin for acute myocardial infarction (HERO). *Circulation* 1997; 96: 2155-2161.
26. Hirsh J, Dalen J, Deykin D, Poller L, Bussey H. Oral anti-coagulants: Mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 1995; 108(Suppl): 231S-246S.
27. Wells P, Holbrook A, Crowther N, Hirsh J. Interactions of warfarin with drugs and food. *Ann Intern Med* 1994; 121: 676-683.
28. Wetiz JI, Hirsh J. New antithrombotic agents. *Chest* 1998; 114: 715S-727S.
29. O'Donnell C, Ridker P, Hebert P, Hennekens C. Antithrombotic therapy for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25(Suppl): 23S-29S.
30. Hyers T, Hull R, Weg J. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 1995; 108(Suppl): 335S-351S.
31. Caims J, Lewis J, Meade T, Sutton G, Theroux P. Antithrombotic agents in coronary artery disease. *Chest* 1995; 108(Suppl): 380S-400S.
32. Laupacis A, Albers G, Dalen J et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 1995; 108(Suppl): 352S-359S.
33. Levine H, Pauker S, Eckman M. Antithrombotic therapy in valvular heart disease. *Chest* 1995; 108(Suppl): 360S-370S.
34. Ginsberg J, Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 1995; 108(Suppl): 305S-311S.

Dirección para correspondencia:

Dr. José Navarro Robles
Av. Cuauhtémoc 330,
Col. Doctores, CP. 06725
México, D. F.