



## Actualidades en trombosis

García-Frade Ruiz LF<sup>1</sup>, Cuellar-Gamboa L<sup>2</sup>

### Resumen

El trombo como fenómeno de enfermedad vascular siempre debe constituir un diagnóstico diferencial en el abordaje de estudio de los pacientes, sea cual sea el órgano afectado, por lo que constituye un reto diagnóstico para el clínico. En este artículo se resumen las principales manifestaciones clínicas y la forma de establecer el diagnóstico en los distintos sitios en donde se ubique el trombo. Se sugieren algunos pasos prácticos en el estudio y tratamiento de los pacientes, así como la forma de seleccionar hoy día entre los distintos fármacos antitrombóticos disponibles comercialmente.

**PALABRAS CLAVE:** trombosis.

Med Int Méx. 2016 Jan;32(1):103-114.

## Thrombosis updating.

García-Frade Ruiz LF<sup>1</sup>, Cuellar-Gamboa L<sup>2</sup>

### Abstract

The thrombus as a phenomenon of vascular disease should always be a differential diagnosis in addressing study of patients whatever the affected organ, which is a diagnostic challenge for the clinician. In this article it is summarized the main clinical manifestations and how to establish the diagnosis in the various places where the thrombus is located. Some practical steps in the study and treatment of patients are suggested, as well as how to choose today among different antithrombotic drugs commercially available.

**KEYWORDS:** thrombosis

<sup>1</sup> Medicina Interna. Egresado de la Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle.

<sup>2</sup> Neurología Vascular.

Recibido: 10 de agosto 2015

Aceptado: noviembre 2015

### Correspondencia

Dr. Luis Fernando García Frade Ruiz  
dr.garciafrade@gmail.com

### Este artículo debe citarse como

García-Frade Ruiz LF, Cuellar-Gamboa L. Actualidades en trombosis. Med Int Méx. 2016 ene;32(1):103-114.

**TROMBOSIS “PURA” + ATEROTROMBOSIS = TROMBOSIS**

La “trombosis pura” la definiremos como la que sucede sin una placa aterosclerótica previa en el territorio arterial, que puede ser arterial o venosa y que involucra siempre en su génesis a las trombofilias (filos=amigo) primarias, secundarias o ambas (Cuadro 1). En conjunto con la aterotrombosis, el fenómeno trombótico constituye la principal causa de muerte en nuestros días en todo el mundo, en países de primer mundo y en el nuestro, en el que se contempla de manera aislada la aparición del trombo de acuerdo con cada entidad clínica o especialidad médica; cada una tiene incidencia alta; sin embargo, la intención es lograr reconocer todas y recordar siempre que el fenómeno vascular debe ser un diagnóstico diferencial en nuestros pacientes.

En general, sugerimos intentar cubrir los siguientes pasos prácticos en relación con el fenómeno trombótico, mismos que se desarrollan en este artículo:

**Cuadro 1.** Trombofilias

Primarias	Secundarias
Antitrombina III	Síndrome antifosfolípido
Proteína C	Lupus eritematoso sistémico
Proteína S	Obesidad
Mutaciones del factor V	Aterosclerosis
Gen protrombina 20210A	Inmovilización prolongada
MTHFR	Cirugía mayor
Síndrome de plaqueta “pegajosa”	Cirugía ortopédica mayor
Hiperhomocisteinemia	Embarazo y puerperio
Fibrinógeno aumentado	Cáncer
Aumento de lipoproteína a	Viajes prolongados
Deficiencia de plasminógeno	Fibrilación auricular
	Valvulopatía
	Consumo de estrógenos
	Síndrome nefrótico
	Síndrome de HIT (trombocitopenia inducida por heparina)

Tomado de: Hurtado R, Vargas P. Trombofilia. En: Tratado de trombosis. García-Frade. México: Alfil, 2015.

1. Recordar qué representa cada uno de los tiempos de la coagulación que utilizamos a diario en la práctica con base en la cascada de la coagulación.

2. Reconocer el problema: identificar la existencia del trombo en nuestros pacientes con base en sus grandes espectros de posibilidades clínicas por más silente o leve que sea el cuadro, al considerar que un paciente con factores de riesgo (conocidos o ignorados) es quizá un enfermo asintomático.

3. Establecer el diagnóstico: como en todas las áreas de la Medicina, lo primero a realizar en nuestros enfermos es un diagnóstico preciso para establecer el mejor régimen terapéutico y efectuar, a la vez, una oportuna prevención secundaria. Es decir, el simple hecho de reconocer la existencia del trombo en cualquier territorio del organismo no constituye de ninguna manera el diagnóstico definitivo si no se conoce el origen del mismo, porque el anticoagulante a prescribir y el periodo que éste debe administrarse dependen de la existencia de trombofilias permanentes o transitorias o, bien, de una aterotrombosis o de la combinación de las mismas. En su caso, ¿cuál es el anticoagulante a prescribir en caso de una trombosis venosa profunda secundaria a un fenómeno paraneoplásico y por cuánto tiempo? ¿Existen tumores en los que esté contraindicada la anticoagulación? ¿Bastaría entonces en este caso tan sólo saber que el paciente tiene trombosis venosa profunda para dictar la conducta a seguir y hablar de evolución, pronóstico, etc.?

4. Establecer el tratamiento: el tratamiento médico en general del fenómeno trombótico (sin considerar las opciones intervencionistas que en su caso se indiquen) puede dividirse en temprano y a largo plazo. El tratamiento temprano incluye los trombolíticos (según el caso) y anticoagulantes como la heparina no fraccionada o las de bajo peso molecular; mientras que el tratamiento



a largo plazo incluye hoy día la heparinas de bajo peso molecular o los anticoagulantes orales (antagonistas de la vitamina K, inhibidores directos del factor X o el inhibidor directo de la trombina). En relación con el tratamiento a largo plazo ¿cuál elegir de todas las opciones actuales?, ¿cómo prescribirlo?, ¿le corresponde una dosis especial?, ¿cómo manejar sus posibles efectos adversos, cuánto tiempo recetarlos, etc.? dependerán, en parte, del diagnóstico definitivo de nuestro paciente. Por ejemplo, si la trombosis venosa es secundaria a un fenómeno paraneoplásico de un tumor cerebral, está contraindicada la anticoagulación (ver más adelante contraindicaciones de la anticoagulación).

5. En caso de estar indicado un anticoagulante oral no cumarínico (también llamados nuevos anticoagulantes orales, pero es cierto que algún día dejarán de ser nuevos) sugerimos contemplar los siguientes puntos:

- a) Que esté aprobada su administración en esa indicación.
- b) Prescribir el que haya demostrado mayor eficacia (superior a la warfarina o, bien, que en metanálisis comparado con sus similares haya mostrado mejores resultados en la prevención de la trombosis), y mayor seguridad (menores casos de sangrados no sólo en comparación con la warfarina sino en metanálisis comparado con sus nuevos similares); es decir, por qué prescribir uno inferior a la warfarina si hay fármacos que son superiores a ésta.  
Que esté recomendado en guías líder en trombosis (como las del *American College of Chest Physicians*) para esa indicación y no sólo aprobado por la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos (FDA).
- c) Reconocer las subpoblaciones que ameriten dosis especiales (indicaciones para dosis menores).

- d) Estudio específico para conocer el grado de función renal previo al inicio del tratamiento y de manera periódica durante el mismo y, de acuerdo con el caso, no prescribir el fármaco por haber contraindicación o, bien, usar una dosis reducida o una dosis plena.
- e) Saber que no existen estudios de laboratorio de manera comercial en nuestro medio para vigilar el efecto de los anticoagulantes no cumarínicos y que, por lo mismo, no es necesario.
- f) Tratamiento de las posibles complicaciones hemorrágicas. No es necesario que exista un antídoto específico para prescribir los anticoagulantes orales no cumarínicos, porque ¿cuándo ha tenido que administrar un antídoto contra las heparinas de bajo peso molecular?

#### Los tiempos de coagulación en relación con la cascada

Las vías de la coagulación se dividen en su inicio en dos: intrínseca o de contacto, que se mide en la clínica con el tiempo parcial de tromboplastina (TPT), y la extrínseca o dependiente del factor tisular, que se mide con el tiempo de protrombina (TP). Ambas vías se unen para activar al factor X en la vía común, que se valora mediante el tiempo de trombina (TT).<sup>1</sup>

La fase plaquetaria de la coagulación se efectúa de manera independiente a la fase plasmática (si bien existen puntos de enlace entre ellas) y, por lo mismo, los antiagregantes plaquetarios no tienen lugar en el tratamiento y prevención de la trombosis pura, por ejemplo, la fibrilación auricular. La fase plaquetaria se valora con el tiempo de sangrado de manera general.

#### Reconocer el problema

A continuación se mencionan algunas de las manifestaciones clínicas del fenómeno trombótico.

**Trombosis de la vena central de la retina**

*Causa más frecuente:* aterotrombosis relacionada con hipertensión arterial sistémica.

*Clasificación:* isquémica y no isquémica.

*Cuadro clínico:* en el tipo isquémico puede existir disminución brusca, significativa e indolora de la agudeza visual. Sobrevienen grandes hemorragias que confluyen y abarcan todo el polo posterior. Puede haber defectos pupilares y en los campos visuales. La aparición no isquémica suele ser menos agresiva.

*Diagnóstico:* fluoroangiografía.<sup>2</sup>

**Tromboembolismo renal**

*Causas más frecuentes:* enfermedades cardíacas como fibrilación auricular, valvulopatía, cardiopatía congestiva o isquémica.

*Cuadro clínico:* dolor en el flanco, náusea, fiebre e hipertensión arterial.

*Diagnóstico:* la angiorresonancia magnética, tomografía axial computada, estudio de medicina nuclear y doppler son los estudios de gabinete inocuos a elegir; sin embargo, la angiografía renal establece el diagnóstico.

*Tratamiento:* en la oclusión arterial aguda se basa en la trombólisis o intervención quirúrgica, que deben realizarse de manera ideal en las primeras 12 horas de establecido el evento.<sup>3</sup>

**Trombosis de la vena renal**

*Causas:* traumatismos, trombofilias primarias, síndrome nefrótico, neoplasia, administración de esteroides y trasplante renal, entre otros.

*Manifestaciones clínicas:* aguda y crónica, esta última suele ser asintomática, mientras que en

la aguda ocurre dolor en el flanco y hematuria macroscópica.

*Diagnóstico:* la resonancia magnética constituye el estudio de gabinete no invasivo de elección.

*Tratamiento:* anticoagulación a largo plazo.<sup>4</sup>

**Isquemia arterial mesentérica aguda**

*Causas:* en 55% de los casos la oclusión de la arteria mesentérica superior se debe a émbolos provenientes del lado izquierdo del corazón debido a valvulopatía reumática, fibrilación auricular o posterior a un infarto de miocardio, y en 45% de los casos a la aterotrombosis.

*Clínica:* dolor abdominal tipo cólico intenso de predominio periumbilical. Puede haber náusea, vómito o incluso, diarrea.

*Diagnóstico:* arteriografía.<sup>5</sup>

**Fibrilación auricular**

La fibrilación auricular puede ser mucho más que sólo embolismo al sistema nervioso central. Su prevalencia *in crescendo* y su escasa identificación, aunadas a su caprichosa manifestación paroxística, la convierten en una amenaza en todo el mundo. Debido a lo anterior, quizá resulta útil resumir lo siguiente en relación con el tromboembolismo auricular, buscando con ello los puntos prácticos.

Lo más importante en nuestros enfermos es la identificación del problema; en pacientes con fibrilación auricular, la simple existencia de un ritmo irregular debe ser suficiente para corroborar, en su caso, la arritmia, en el caso de la manifestación paroxística se requiere un interrogatorio directo en casos con factores de riesgo y realizar monitoreos cardíacos. Una vez detectada la arritmia y establecido el plan terapéutico a seguir, desde el punto de vista

electrofisiológico deberá también iniciarse una trombopprofilaxis, para lo que los médicos, como es habitual, contamos con escalas de riesgo, mismas que a través del tiempo se modificaron con el fin de entender que la trombopprofilaxis en esa arritmia se debe efectuar con anticoagulantes y no con antiagregantes plaquetarios, porque éstos no ejercen mayor acción en la fase plasmática de la cascada de la coagulación; es decir, de acuerdo con lo descrito por Virchow y vigente hasta nuestros días, quizá baste la pura existencia de la arritmia para justificar la anticoagulación del enfermo. Asimismo, la escala de riesgo de hemorragia (HAS-BLED) aún con un puntaje alto (tres o más) no contraindica la administración de los anticoagulantes.

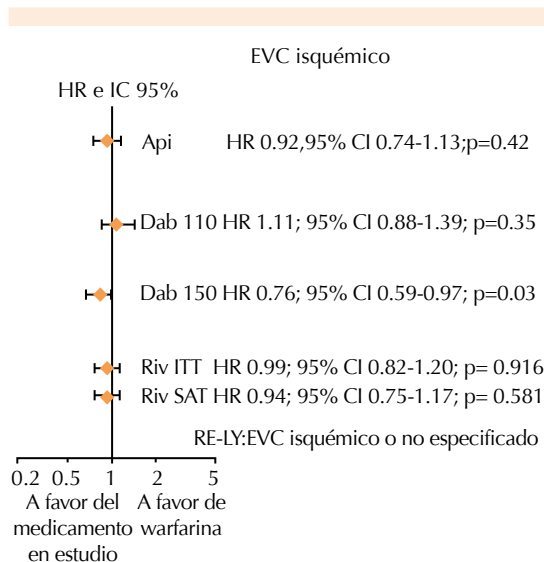
Para reafirmar lo anterior y al tener disponibles hoy día más de una opción de anticoagulantes orales ¿cuál debe prescribirse en cada caso y por qué? Intentemos responder la pregunta con base en lo siguiente:

En la misma revista se publicaron los estudios en fibrilación auricular no valvular de los tres anticoagulantes orales no cumarínicos disponibles en nuestro medio, en los que las conclusiones en unos cuantos renglones son muy claras y, a la vez, muy distintas.<sup>6-9</sup>

Los múltiples metanálisis publicados en los últimos años muestran la mayor eficacia de unos y la menor seguridad de otros con mayor tasa de sangrados. En relación con la fibrilación auricular, la administración de cualquiera de los tres es más segura que la del antagonista de la vitamina K porque éstos causan menores sangrados intracraniales; sin embargo, también existen diferencias entre ellos, mostradas en las Figuras 1 y 2.<sup>10</sup>

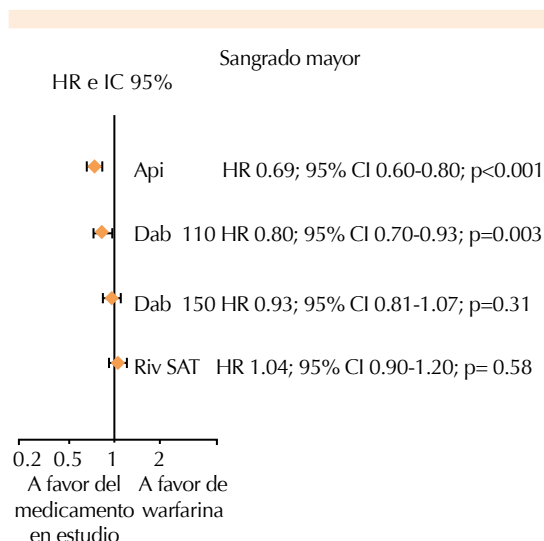
### ¿Qué recomiendan las guías?

Las guías del *American College of Chest Physicians* de 2012 recomiendan la administración



**Figura 1.** Enfermedad vascular cerebral (EVC) isquémica con los anticoagulantes orales no cumarínicos en la fibrilación auricular.

Api: apixabán; Dab: dabigatrán; Riv: rivaroxabán. Tomada de la referencia 10.



**Figura 2.** Sangrados con los anticoagulantes orales no cumarínicos en la fibrilación auricular.

Api: apixabán; Dab: dabigatrán; Riv: rivaroxabán. Tomada de la referencia 10.

de dabigatrán 150 mg dos veces al día en preferencia a los antagonistas de la vitamina K para los pacientes con fibrilación auricular de riesgo intermedio y alto;<sup>11</sup> mientras que las de la Asociación Americana del Corazón (AHA) de 2014 recomiendan para los pacientes con fibrilación auricular y antecedente de enfermedad vascular cerebral, isquemia cerebral transitoria o puntuación igual o mayor a 2 de la escala CHADS-Vasc prescribir cualquiera de las siguientes opciones: warfarina, dabigatrán, rivaroxabán o apixabán.<sup>12</sup>

### **Cirugía ortopédica mayor**

La cirugía ortopédica mayor constituye, junto con el cáncer, uno de los principales factores de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa; por ello, las guías del *American College of Chest Physician* hacen las siguientes recomendaciones:

- a) En pacientes que se someten a reemplazo total de cadera o de rodilla se recomienda la administración de heparinas de bajo peso molecular en preferencia a otros agentes.
- b) En los pacientes que declinan o no cooperan con las inyecciones, se recomienda la administración de apixabán o dabigatrán (alternativamente rivaroxabán o dosis ajustadas de antagonista de la vitamina K, si apixabán o dabigatrán no están disponibles).
- c) Para ambas cirugías se recomienda extender la trombopprofilaxis en el paciente ambulatorio por más de 35 días desde el día de la intervención quirúrgica.<sup>11</sup>

### **Trombosis durante el embarazo y el puerperio**

El embarazo confiere un aumento de tres a cinco veces el riesgo de trombosis venosa profunda debido a los cambios fisiológicos que ocurren durante el mismo y a los elementos de

la coagulación, por lo que la tromboembolia pulmonar constituye una causa importante de muerte materna en países industrializados. Las trombofilias primarias son un importante riesgo adicional de trombosis durante el embarazo. La realización de cesárea, el antecedente de enfermedad tromboembólica venosa, el reposo en cama y la edad materna mayor de 35 años, entre otros, son factores de riesgo clínicos adicionales.

Este incremento en el riesgo de trombosis durante el embarazo persiste hasta la semana 6 después del parto; el puerperio es un periodo en el que trombofilias como la mutación del factor V de Leiden y la deficiencia de proteína S suelen participar en la génesis de la trombosis.

Las heparinas de bajo peso molecular son los anticoagulantes de elección durante el embarazo.<sup>13</sup>

### **Terapia anticonceptiva, tratamiento hormonal sustitutivo y trombosis**

El mayor riesgo de trombosis asociada con la ingestión de anticonceptivos orales surge durante el primer año de su administración; los principales factores de riesgo incluyen: edad mayor de 35 años, dosis de estrógeno y tipo de progestágeno, tabaquismo, hipertensión arterial sistémica, obesidad y trombofilias primarias. Estos factores, a excepción de la edad, también son válidos en las pacientes que reciben terapia hormonal sustitutiva.<sup>14</sup>

### **Trombosis venosa cerebral**

Más de 75% de los casos corresponde al sexo femenino. Entre los factores de riesgo de su aparición están: trombofilia primaria, malignidad, enfermedades autoinmunitarias, sepsis, terapia hormonal, etc. Las manifestaciones clínicas más frecuentes incluyen: cefalea, paresias, crisis convulsivas, papiledema, pérdida visual, diplopía, estupor y coma, alteraciones del estado mental, etc.





*Diagnóstico:* venorresonancia magnética.

*Tratamiento:* anticoagulación.<sup>15</sup>

### **Trombosis en el paciente con cáncer**

La enfermedad tromboembólica venosa llega a afectar a 20% de los pacientes con cáncer. Sin embargo, en estudios de autopsia se ha encontrado que incluso la mitad de los pacientes que fallecen por algún cáncer tienen datos de trombosis en alguna parte de su organismo, incluso sin haber mostrado manifestaciones clínicas. Los factores de riesgo se dividen en los relacionados con el tumor, con el paciente y con el tratamiento. Para su tratamiento se prefieren las heparinas de bajo peso molecular.<sup>16</sup>

### **Enfermedad tromboembólica venosa**

Cuando la trombosis se localiza en el sistema venoso superficial se denomina tromboflebitis (sin posibilidad de tromboembolia pulmonar), y cuando se localiza en el sistema venoso profundo se le llama trombosis venosa profunda. La prevalencia real de la trombosis venosa profunda se desconoce por el gran número de casos que no se diagnostican; se estima que en Estados Unidos aproximadamente 600,000 personas son hospitalizadas cada año con este diagnóstico y que alrededor de 200,000 mueren por complicaciones embólicas.

Entre los factores de riesgo de trombosis venosa profunda están: reposo prolongado, parálisis, traumatismos, edad mayor, cirugía mayor, catéteres intravenosos, tabaquismo, trombofilias primarias, consumo de hormonales, embarazo y puerperio, cáncer, enfermedades inflamatorias y síndrome nefrótico.

### **Tratamiento**

Existen indicaciones y contraindicaciones para cada uno de los distintos procedimientos tera-

péuticos, entre los que destacan: trombolisis, trombectomía venosa, anticoagulación en fase aguda y anticoagulación de mantenimiento a largo plazo. En esta última están aprobados los anticoagulantes orales no cumarínicos.

Incluso 50% de los pacientes con trombosis venosa profunda tienen tromboembolia pulmonar, mientras que 70% de todos los pacientes con tromboembolia pulmonar tienen trombosis venosa profunda.

La sospecha o probabilidad de tromboembolia pulmonar surge en 90% de los casos debido a la existencia de síntomas como disnea, dolor torácico o síncope, solos o en combinación. El dolor pleurítico con o sin disnea es la manifestación más frecuente. La determinación del dímero D es sumamente sensible para excluir tromboembolia pulmonar. La angiotomografía pulmonar es el estudio de imagen más útil para el diagnóstico.

### **Manejo**

De acuerdo con la existencia de complicaciones, como inestabilidad hemodinámica o disfunción del ventrículo derecho, se podrán indicar: trombólisis IV (r-TPA 100 mg en 2 horas), trombectomía percutánea, trombectomía abierta, anticoagulación en fase aguda (heparina no fraccionada o de bajo peso molecular) y anticoagulación a largo plazo, en la que los anticoagulantes orales no cumarínicos hoy tienen indicación. El tiempo de anticoagulación dependerá del diagnóstico completo del paciente; es decir, de la existencia de trombofilias transitorias o permanentes.<sup>17</sup>

### **Trombosis venosa yugular**

*Causas:* los casos espontáneos y, por lo mismo, no relacionados con la colocación de catéteres pueden manifestarse de manera secundaria a

una trombofilia, ya sea primaria o secundaria como la sepsis.<sup>5,6</sup>

*Cuadro clínico:* dolor cervical, fiebre, masa en el cuello y signo “de la cuerda”.

*Diagnóstico:* doppler y tomografía axial computada contrastada.

*Tratamiento:* anticoagulación.<sup>18,19</sup>

### Aterotrombosis

#### Factores de riesgo de enfermedad vascular

Durante la consulta es decisivo identificar en cada paciente la existencia de factores de riesgo de enfermedad vascular, en virtud de que constituye la principal causa de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. Si consideramos entonces en la enfermedad vascular a la aterotrombosis y a la trombosis pura, obtenemos de manera práctica que toda trombosis en el territorio arterial puede ser secundaria a una placa aterosclerótica previa (aterotrombosis), siempre que haya factores de riesgo de la misma; de lo contrario, al igual que en la trombosis del territorio venoso, habrá que considerar y estudiar los factores de riesgo de la trombosis pura.

*Factores de riesgo de la aterotrombosis:* diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, dislipidemia, obesidad, tabaquismo, sedentarismo, síndrome metabólico, antecedentes familiares, género masculino, edad, etc.

*Factores de riesgo de la trombosis pura:* todas las trombofilias primarias y secundarias.

*Tratamiento de la coagulación en la aterotrombosis:* en relación con el fenómeno trombótico, en la aterotrombosis están indicados los antiagregantes plaquetarios y contra la trombosis

pura los anticoagulantes, si bien los nuevos anticoagulantes orales se prueban ya en el fenómeno aterotrombótico coronario en virtud de que la placa aterosclerótica parece activar la fase plasmática de la coagulación y no sólo la agregación plaquetaria, por lo que no sería raro que a mediano plazo el tratamiento del fenómeno trombótico final en la inflamación endotelial pueda llegar a ser una indicación también para la anticoagulación y no sólo para la trombosis pura, en la que está de más subrayar que los antiagregantes plaquetarios no realizan protección alguna; el ejemplo más claro en nuestros días lo constituye la fibrilación auricular no valvular (trombosis pura en el territorio arterial sin inflamación endotelial focal).<sup>20</sup>

#### Establecer el diagnóstico

Es indispensable intentar establecer la causa de la trombosis, porque de ella depende el tiempo de anticoagulación, así como la evolución y pronóstico. Con los actuales conocimientos y las herramientas diagnósticas de las trombofilias primarias y secundarias, incluso 90% de los pacientes tendrá una causa conocida.

#### Establecer el tratamiento

Para el tratamiento de la mayor parte de los fenómenos trombóticos en el territorio venoso está indicada la anticoagulación con heparina (no fraccionada o de bajo peso molecular) y posterior anticoagulación oral a largo plazo; en caso de prescribir antagonista de la vitamina K el INR deberá mantenerse entre 2.0 y 3.0 para la mayor parte de las indicaciones (Cuadro 2).

En algunos casos seleccionados está indicada la administración de trombólisis, como en la tromboembolia pulmonar, trombosis venosa profunda y enfermedad vascular cerebral isquémica.





**Cuadro 2.** Contraindicaciones de la anticoagulación

- Sangrado
- Trombocitopenia inducida por heparina
- Sangrado reciente
- Trauma mayor reciente o cirugía
- Enfermedad cerebrovascular hemorrágica
- Trombocitopenia (menor de 50,000/mm<sup>3</sup>)
- Prueba de guayaco positiva en materia fecal
- Neoplasias del sistema nervioso central, aneurismas o malformación vascular

Tomado de: García-Frade LF. Fármacos antitrombóticos. En: Tratado de trombosis. García-Frade. México: Alfil, 2015.

**En caso de estar indicada la administración de un anticoagulante oral no cumarínico**

**Indicaciones, dosis y poblaciones especiales de los anticoagulantes orales no cumarínicos**

**Dabigatrán**

La dosis de dabigatrán en reemplazo total de cadera o de rodilla es de 110 mg una a cuatro horas después de la intervención quirúrgica, una vez que se alcance la adecuada hemostasia, y continuar con 220 mg una vez al día.

Dabigatrán está contraindicado en los sujetos con depuración de creatinina menor de 30 mL/min.

*Población especial en cirugía ortopédica:* los mayores de 75 años de edad, con depuración de creatinina de 30-50 mL/min y los sujetos que reciban tratamiento con amiodarona deben recibir 75 mg una a cuatro horas después de la intervención quirúrgica y continuar con 150 mg una vez al día.

De acuerdo con la última recomendación de las guías del *American College of Chest Physician*, los pacientes deben recibir tratamiento profiláctico durante 35 días posterior a la operación.

La dosis de dabigatrán recomendada en México en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) es de 150 mg cada 12 horas.

*Población especial en fibrilación auricular no valvular:* los sujetos mayores de 80 años de edad, con riesgo elevado de sangrado, insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina 30-50 mL/mm) y los pacientes que reciben tratamiento con verapamilo deben recibir 110 mg cada 12 horas.<sup>9</sup>

La dosis recomendada en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa es de 150 mg dos veces al día, posterior al tratamiento agudo con heparina.<sup>21</sup>

**Apixabán**

La dosis recomendada en cirugía ortopédica mayor es de 2.5 mg dos veces al día.

La dosis en pacientes con fibrilación auricular no valvular es de 5 mg dos veces al día.

*Poblaciones especiales en fibrilación auricular no valvular:* con reducción de dosis a 2.5 mg cada 12 horas son: edad mayor o igual a 80 años, peso corporal menor o igual a 60 kg o creatinina sérica mayor o igual a 1.5 mg/dL.

La dosis en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa aguda es de 10 mg dos veces al día durante los primeros siete días, seguida de 5 mg dos veces al día.

Está contraindicado en depuraciones de creatinina menores de 15 mL/min.<sup>9</sup>

**Rivaroxabán**

La dosis de rivaroxabán en reemplazo total de cadera o de rodilla es de 10 mg, 6 a 10 horas después de la operación, una vez que se alcance la hemostasia adecuada.

La administración de rivaroxabán no se recomienda en pacientes con depuración de creatinina menor a 15 mL/min.

La dosis habitual recomendada de rivaroxabán en pacientes con fibrilación auricular no valvular es de 20 mg una vez al día. En pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina 30-50 mL/min) la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día.

Está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa y con depuración de creatinina menor de 15 mL/min.

La dosis recomendada en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa es de 15 mg dos veces al día, de manera inicial durante las primeras tres semanas, seguida de 20 mg una vez al día para el tratamiento continuado.<sup>22</sup>

Los comprimidos de rivaroxabán de 15 y 20 mg deben tomarse con alimentos.<sup>9</sup>

En relación con dabigatrán, deben tomarse en cuenta las siguientes consideraciones:

En virtud de que el fármaco tiene eliminación renal de 80%, es de suma importancia conocer a detalle el grado de función renal del paciente antes de prescribirlo y cada año al menos durante el periodo en que lo recibe, o antes si existe alguna condición que pueda afectar la función renal.

La simple determinación de azoados séricos no es suficiente para considerar una función renal adecuada, porque éstos se elevan cuando la función está muy disminuida, motivo por el que se prefiere la determinación de la depuración de creatinina y con ella decidir si está indicada la dosis habitual; es una población especial o está contraindicada la prescripción de dabigatrán por una depuración menor a 30 mL/min.<sup>9</sup>

### Dabigatrán y los tiempos de coagulación

El tiempo de protrombina (TP/INR) mide la vía extrínseca o dependiente de un factor tisular y, por tanto, es sensible a la deficiencia de los factores dependientes de vitamina K (II, VII, IX y X), cuya activación está inhibida por los antagonistas de la vitamina K y el INR refleja el grado de anticoagulación sólo de esos fármacos. Sin embargo, el tiempo de protrombina no es de utilidad para estimar el grado de anticoagulación con los anticoagulantes orales no cumarínicos. El tiempo parcial de tromboplastina (TPT) mide las vías intrínseca y común de la fase plasmática de la coagulación y la integridad de todos los factores, excepto del VII y del XIII. El tiempo parcial de tromboplastina no se muestra lineal a ciertas concentraciones de dabigatrán, por lo que puede ser una herramienta cualitativa, mas no cuantitativa, del inhibidor directo de la trombina. Si bien rivaroxabán también modifica el tiempo parcial de tromboplastina, éste tampoco es sensible para su adecuada vigilancia. El tiempo de trombina mide el paso de fibrinógeno a fibrina y, por tanto, se altera en presencia del inhibidor directo de la trombina. Un tiempo de trombina en límites normales puede traducir poca o nula existencia de dabigatrán.

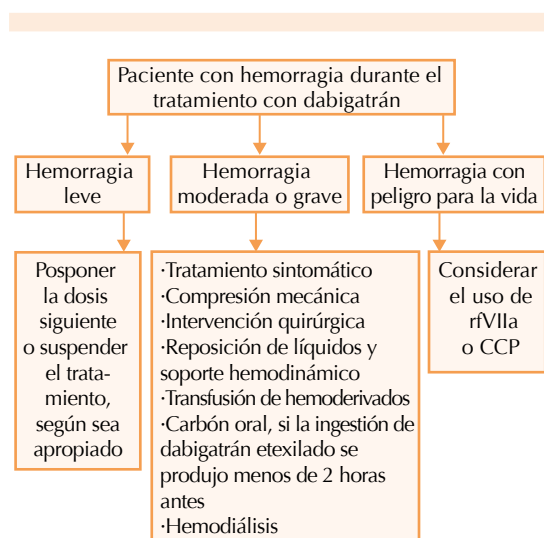
Los inhibidores directos de la trombina, incluido dabigatrán, tienen una relación lineal y dosis dependiente con el tiempo de ecarina. Éste proporciona información basada en las concentraciones plasmáticas de dabigatrán; sin embargo, aún no está disponible de manera comercial.<sup>9</sup>

### Tratamiento de los efectos adversos

En la actualidad no hay un antídoto específico contra ninguno de los anticoagulantes orales no cumarínicos; sin embargo, se trabaja un antídoto contra dabigatrán a base de anticuerpos monoclonales. No obstante,

¿en realidad se requerirá la existencia de un antídoto para prescribirlos siempre que estén indicados? ¿Cuántas veces nos hemos visto en la necesidad de administrar un antídoto contra enoxaparina? En el caso de la warfarina tampoco contamos con un antídoto eficaz, porque la administración de vitamina K tarda 72 horas en incorporarse y, por tanto, no resuelve una determinada urgencia, además de que la porción activa de la warfarina tiene una vida media de 42 horas *versus* una vida media mucho más corta del dabigatrán.

En el caso de dabigatrán puede administrarse carbón activado siempre que éste se haya ingerido en las dos horas previas. Al tener dabigatrán una baja unión con las proteínas plasmáticas, se puede dializar en caso de hemorragia clínicamente significativa, porque 62% del producto se elimina a las 2 horas y 68% a las 4 horas del procedimiento. Existen reportes de la recomendación de administrar concentrados de complejo de protrombina (PCC) y factor VII recombinante (VIIa).<sup>9</sup> Figura 3



**Figura 3.** Manejo de dabigatrán en casos de hemorragia.

En términos generales, la conducta a seguir en caso de hemorragia con dabigatrán es la misma que cuando hay un sangrado con warfarina.

En el Cuadro 3 se muestra la conducta a seguir en el paciente que ya recibe tratamiento con dabigatrán y requiere someterse a cirugía.

### Idarucizumab: el antídoto contra dabigatrán

Es un fragmento Fab de anticuerpo humanizado en fase III de estudio con las siguientes características:<sup>23</sup>

- Se une de manera potente al dabigatrán, con afinidad mucho mayor que la que tiene el dabigatrán por la trombina.
- Sin efectos protrombóticos ni antitrombóticos, porque es altamente específico para dabigatrán.
- Vida media corta.
- Administración intravenosa.

**Cuadro 3.** Conducta a seguir en pacientes que ya reciben dabigatrán y requieren cirugía

Depuración de creatinina (mL/min)	Semivida (horas)	Momento de la suspensión tras la última dosis de dabigatrán previo a la cirugía	
		Riesgo estándar de hemorragia	Riesgo alto de hemorragia*
>80	13 (11-22)	24 horas	2 a 4 días
50-80	15 (12-34)	24 horas	2 a 4 días
30-50	18 (13-23)	Al menos dos días	4 días
<30**	27 (22-35)	2 a 5 días	>5 días

\* Cirugía mayor: cardíaca, neurocirugía, cirugía abdominal o de un órgano decisivo. Anestesia raquídea.

Otros factores de riesgo hemorrágico: edad avanzada, comorbilidades: cardiopatía, enfermedad respiratoria o hepática. Antiagregantes plaquetarios concomitantes.

\*\* Dabigatrán está contraindicado.

Tomado de: Van Ryn J, Stangier J, Haertter S, et al. Dabigatran etexilate--a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010;103:111.

## REFERENCIAS

- García-Frade LF. Sistema normal de la coagulación. En: Tratado de trombosis. García-Frade LF. México: Alfíl, 2015.
- Sarmina JS. Oftalmología y trombosis. En: Tratado de trombosis. García-Frade LF. México: Alfíl, 2015.
- García-Frade LF. Enfermedad vascular renal. En: Tratado de trombosis. García-Frade LF. México: Alfíl, 2015.
- Alcazar J, Rodicio J. Ischemic nephropathy: clinical characteristics and treatment. *Am J Kidney Dis* 2000;36:883-893.
- Vargas S, Mundo LF. Trombosis mesentérica. En: Tratado de trombosis. García-Frade LF. México: Editorial Alfíl, 2015.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al. Dabigatran *versus* warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-1151.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J. Rivaroxaban *versus* warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-891.
- Connolly S, Eikelboom J, Joyner C. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806-817.
- García-Frade LF, Solís E. Los nuevos anticoagulantes orales: una realidad. *Med Int Mex* 2013;29:171-178.
- Tendera M, Syzdól M, Parma Z. ARISTOTLE RE-LYs on the ROCKET. What's new in stroke prevention in patients with atrial fibrillation? *Cardiol J* 2012;19:4-10.
- Guyatt G, Akl E, Crowther M, et al. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9<sup>th</sup> ed. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141:7-41.
- 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation.
- García-Frade LF. Embarazo y trombosis. En: Tratado de trombosis. García-Frade LF. México: Alfíl, 2015.
- García-Frade LF. Anticonceptivos orales, terapia hormonal sustitutiva y trombosis. En: Tratado de trombosis. García-Frade LF. México: Editorial Alfíl, 2015.
- Cuevas C, Pérez I. Trombosis venosa cerebral. En: Tratado de trombosis. García-Frade LF. México: Alfíl, 2015.
- De la Garza, García-Frade LF, Lomelín J. Trombosis en el paciente oncológico. En: Tratado de trombosis. García-Frade LF. México: Alfíl, 2015.
- Gallegos M. Tromboembolia pulmonar. En: Tratado de trombosis. García-Frade LF. México: Alfíl, 2015.
- García-Frade LF, Solís E. Trombosis venosa yugular externa. *Med Int Mex* 2014;30:88-91.
- García-Frade LF, Mas AP. Trombosis venosa yugular interna espontánea. *Med Int Mex* 2005;21:477-480.
- García-Frade LF. Enfermedad vascular. Un enfoque clínico. México: Alfíl, 2015.
- Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran *versus* warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361:2342-2352.
- The EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499-2510.
- van Ryn J, Litzenburger T, Schurer J. Reversal of anticoagulant activity of dabigatran and dabigatran-induced bleeding in rats by a specific antidote (antibody fragment). *Circulation* 2012;126:9928.

## AVISO PARA LOS AUTORES

*Medicina Interna de México* tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: [www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login](http://www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login) podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.