

B01A. ANTICOAGULANTES

B01A1A. Anticoagulantes orales

L

Los dos anticoagulantes orales disponibles en España son **acenocumarol** y **warfarina**. Pertenecen al grupo de las cumarinas, no existiendo ningún representante del menos deseable grupo de las indanodionas.

Son dos medicamentos parecidos en sus características farmacocinéticas, desarrollando su acción máxima en 1-2 días, manteniéndose los efectos anticoagulantes tras la suspensión del tratamiento dos días para el acenocumarol y de dos a cinco días para la warfarina.

Los anticoagulantes orales se usan en tratamientos largos. En caso de precisar acción rápida comenzar con heparina al mismo tiempo que el derivado cumarínico. Retirar después progresivamente la heparina.

RECUERDE

*Los anticoagulantes orales son los medicamentos más citados en las obras especializadas en **interacciones medicamentosas**. Es conveniente estar familiarizado con las interacciones más importantes. Como norma general, tenga precaución en la administración de **analgésicos y antiinflamatorios** a pacientes bajo tratamiento anticoagulantes, porque las posibilidades de interacción son múltiples: desplazamiento de proteínas plasmáticas, efecto antiagregante plaquetario aditivo al anticoagulante, o efecto ulcerógeno que puede ser agravado por la hipocoagulabilidad sanguínea.*

B01A2A. Heparinas y otros anticoagulantes inyectables.

Las heparinas son polisacáridos sulfatados que se obtienen de pulmón de bovino o de mucosa intestinal de cerdo. Son mezclas de cadenas de diferentes longitudes y la potencia anticoagulante depende del origen animal. En la práctica estas consideraciones no son importantes porque los preparados comerciales vienen estandarizados en Unidades Internacionales.

Mecanismo de acción

La acción anticoagulante se basa en la activación de la *antitrombina III* (AT III). La heparina se une a la AT III (para lo que necesita una secuencia específica de 5 monosacáridos) y produce un cambio estructural que aumenta la capacidad de la AT III para inactivar factores de coagulación, especialmente la trombina (factor IIa) y el factor Xa.

El mecanismo descrito basta para la inactivación del factor Xa. Para inactivar la trombina es preciso además la formación de un complejo triple *trombina-antitrombina-heparina*, en donde la heparina es –además de activador– el elemento de unión. Para ello es necesario que la cadena de heparina tenga un mínimo de 18 monosacáridos, de los cuales cinco deben ser la secuencia específica de activación mencionada más arriba. Prácticamente la totalidad de las cadenas de heparina convencional tienen más de 18 elementos (aunque sólo la mitad contiene la secuencia específica de activación) pero sólo del 25% al 50% de las cadenas de las *heparinas de bajo peso molecular* alcanzan esa longitud.

Heparinas convencionales y de bajo peso molecular

Las heparinas se han utilizado tradicionalmente en la forma en que se extraen del tejido animal. Las más modernas Heparinas de Bajo Peso Molecular (en adelante HBPM) se producen fragmentando las cadenas de polisacáridos de la heparina convencional por distintos procedimientos (enzimático, químico o físico-químico según el fabricante). Las diferencias entre los dos tipos de heparinas se detallan en la tabla I.

La reducción de la longitud de las cadenas supone un cambio en el mecanismo anticoagulante. Por razones explicadas antes, las heparinas convencionales inactivan por igual la trombina y el factor Xa, pero las HBPM influyen preferentemente sobre el factor Xa. Aunque esta fue una de las principales razones para introducir heparinas de bajo peso molecular, la experiencia está demostrando que hay pocas diferencias en cuanto a eficacia o en incidencia de episodios hemorrágicos, y que son más interesantes las ventajas farmacocinéticas: la acción de las HBPM es más larga y con menos variaciones individuales, la biodisponibilidad es considerablemente mejor. Esto permite administrar 1–2 veces al día sin necesidad de ajustar la dosis por los parámetros de coagulación.

TABLA I. DIFERENCIAS ENTRE HEPARINAS CONVENCIONALES Y HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR (HBPM)

	Heparina	HBPM
Peso molecular	7.000–40.000 (media 12–15.000)	3500–6000
Núm. de monosacáridos	23–130	10–20
Relación de actividad Xa/IIa	1:1	4:1–2:1
Biodisponibilidad vía SC	10–30%	85–95%
Semivida vía SC	3–18 h	1 h
Forma usual de dosificar	Ajustando según el tiempo parcial de tromboplastina activada	Dosis fijas

Diferencias entre preparados

Hay en el mercado dos sales diferentes de heparinas convencionales, la **heparina sódica** y la **heparina cálcica**. Los efectos terapéuticos son equivalentes. Hay que tener en cuenta que la mayoría de las especialidades de heparina cálcica vienen acondicionadas para administración exclusivamente subcutánea. La principal razón es que por esta vía es menos dolorosa que la sódica, aunque no hay inconvenientes en administrar heparina cálcica por vía IV. Sin embargo, deben elegirse para uso intravenoso heparinas donde se indique expresamente en el envase la idoneidad para dicha vía.

Las HBPM se diferencian en el origen de la materia prima y en el método de fraccionamiento. Sus características difieren algo, como se detalla en la Tabla II. No hay estudios comparativos entre ellas y a todos los efectos prácticos deben considerarse terapéuticamente equivalentes, pero **no intercambiables**.

TABLA II. CARACTERÍSTICAS DE LAS HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR

	Bemiparina	Enoxaparina	Dalteparina	Nadroparina
Peso molecular	3000–4200 (media 3600)	3000–8000 (media 4500)	2000–9000 (media 5000)	2000–8000 (media 4500)
Relación de actividad Xa/IIa	>5:1	2,7:1	2,0:1	3,2:1

Semivida plasmática (horas)	5	2,5	2,2	2,4
-----------------------------	---	-----	-----	-----

USOS DE LAS HEPARINAS

Las heparinas se utilizan cuando se precisa acción anticoagulante rápida y de corta duración. En caso de requerirse hipocoagulación a largo plazo, se administra junto con anticoagulantes orales y se suspende la heparina (siguiendo con el preparado oral) cuando se estabiliza el tiempo de protrombina al valor deseado.

Se usan *regímenes de dosis bajas* de heparina subcutánea (usualmente 5000 UI cada 12 h) para la prevención de trombosis venosas profundas en enfermos hospitalizados de alto riesgo. En esta aplicación las HBPM (2500 U anti-Xa una vez al día, otras veces 50 U/kg una vez al día) son una alternativa a la heparina convencional, con eficacia y seguridad muy parecidas.

Están ampliándose las indicaciones de las HBPM a otros campos cubiertos por heparinas convencionales. Metaanálisis de la experiencia clínica indican que en el tratamiento de trombosis venosas ya establecidas, las HBPM son como mínimo tan eficaces como la heparina no fraccionada, y tal vez sean mejores. De hecho, varias HBPM ya tienen autorizada tal indicación, y en el caso de la **fraxiparina**, se acepta su uso en la profilaxis de las trombosis venosas en pacientes no quirúrgicos inmovilizados, cuya situación pueda definirse como de riesgo moderado o alto.

RECOMENDACIONES PARA LA ANTICOAGULACIÓN DE LARGA DURACIÓN

ENFERMEDAD	DURACIÓN DEL TRATAMIENTO	COMENTARIOS
Trombosis venosas profundas (TVP) TVP proximal o embolia pulmonar	– 3 meses para el primer episodio. – 1 año para la primera recurrencia. – Crónico para sucesivas recurrencias.	El régimen de baja intensidad con warfarina se adiciona al tratamiento inicial con heparina, la cual se suspende a los 2–3 días de que el INR esté en los valores prescritos. Si la warfarina está contraindicada, es efectivo un régimen de heparina s.c. cada 12 horas a dosis ajustadas para que el tiempo parcial de tromboplastina activada sea 1,5 veces el control. Los períodos recomendados de tratamiento se refieren a pacientes sin factores personales de riesgo. Si existen tales factores el tratamiento suele ser crónico.
TVP de la pantorrilla, sintomática	Una semana de heparina IV seguida de tres meses de tratamiento de baja intensidad	El tratamiento anticoagulante preventivo sólo es necesario si no hay medios diagnósticos capaces de detectar la posible extensión de la trombosis.
Fibrilación auricular crónica (FA) FA con miocardiopatía congestiva dilatada, o hipertrófica	Crónico	
FA con cardiopatía valvular	Crónico	
FA con cardiopatía coronaria, hipertensiva o congénita		Evaluar individualmente el posible beneficio de la anticoagulación frente al aumento del riesgo de hemorragia. Los mejores candidatos son casos con insuficiencia congestiva (alto beneficio) y pacientes jóvenes (bajo riesgo)."

FA por tirotoxicosis	Hasta estado eutiroides y 2-4 semanas de ritmo sinusal.	
FA idiopática sin cardiopatía asociada	Crónico	Sólo en pacientes de más de 60 años con bajo riesgo de hemorragia.
Tras accidente vascular cerebral de origen cardioembólico	Trat. de alta intensidad por un año, después trat. de baja intensidad crónico.	
Cardioversión tras fibrilación auricular.	3 semanas antes de la cardioversión (si es factible) y 2-4 semanas después.	La anticoagulación profiláctica está indicada si la fibrilación ha durado más de 3 días, en presencia de valvulopatía mitral o antecedentes de embolia sistémica. No suele ser necesaria en la cardioversión de otras arritmias auriculares.
Valvulopatías Mitral o aórtica con fibrilación auricular crónica o paroxística.	Baja intensidad. Crónico	Los casos no complicados, con ritmo normal, no suelen precisar anticoagulación preventiva.
Tras accidente vascular cerebral de origen cardioembólico.	Trat. de alta intensidad por un año, después trat. de baja intensidad crónico.	
Estenosis mitral con ritmo normal, aurícula izquierda hipertrófica (diámetro >55 mm).	Baja intensidad. Crónico.	Algunos clínicos recomiendan también anticoagulación en caso de insuficiencia ventricular izquierda grave.
Prolapso mitral con ataques isquémicos transitorios.		La anticoagulación sólo está indicada si fracasa el control de los ataques isquémicos transitorios con ácido acetilsalicílico (500-1000 mg/día)
Prótesis valvulares Mecánicas.	Régimen de alta intensidad. Crónico.	Usar régimen de baja intensidad de warfarina mas dipiridamol (5-6 mg/kg/día) si el régimen de alta intensidad está contraindicado. Añadir dipiridamol al régimen de alta intensidad si es insuficiente para controlar el embolismo sistémico.
Válvula mitral bioprotésica, con ritmo normal	Tres meses de baja intensidad tras el implante	Este tratamiento es opcional para válvulas aórticas bioprotésicas. Puede ser conveniente un tratamiento crónico con AAS.
Válvula mitral bioprotésica, con fibrilación auricular o trombos en aurícula izquierda.	Trat. de alta intensidad por 3 meses tras el implante, seguido de trat. crónico de baja intensidad.	
Infarto agudo de miocardio Anterior transmural, o inferior extenso con fibrilación auricular o	Tres meses tras el infarto.	El tratamiento anticoagulante va orientado a prevenir trombosis cerebrales o pulmonares. Para tratamientos preventivos del reinfarto o muerte repentina se suelen utilizar otros medicamentos, salvo que existan los factores especiales de riesgo que se citan después (ver tratamiento farmacológico del infarto de miocardio en grupo

insuficiencia congestiva.		B06A1A). La utilización de anticoagulantes orales en la prevención primaria del infarto es objeto de controversia. Teóricamente, la inhibición de la cascada de coagulación y, por consiguiente, de la deposición de fibrina, puede proteger de un infarto de miocardio a los pacientes de alto riesgo. Sin embargo, los efectos adversos de los anticoagulantes orales son más importantes que los del ácido acetilsalicílico y la monitorización del tratamiento es bastante más compleja. Estos son motivos suficientes como para desaconsejar el uso de anticoagulantes orales en la prevención del infarto de miocardio. No obstante, en pacientes que no toleren o en los que esté contraindicado el ácido acetilsalicílico, puede ser una alternativa interesante.
Postinfarto con insuficiencia congestiva grave, fibrilación auricular o tromboembolismo venoso previo.	Crónico.	
Miocardopatía idiopática dilatada.	Crónico.	
Prevención de trombosis cerebral recurrente.	Trat. de alta intensidad por un año, si no hay recurrencias pasar a trat. de baja intensidad crónico.	Sólo para casos recurrentes. Para prevención tras primer infarto o tras ataques isquémicos transitorios es preferible usar ácido acetilsalicílico.

INTENSIDAD DE COAGULACIÓN

Baja intensidad: INR entre 2,0 y 3,0. **Alta intensidad:** INR entre 2,5 y 3,5.

INR = Ratio normalizado internacional. Los tratamientos de la tabla donde no se especifica la intensidad son todos de baja intensidad.

ANCROD

Es un enzima obtenido de veneno de serpiente, que produce la ruptura de micropartículas de fibrina, las cuales se eliminan rápidamente por fibrinolisis y fagocitosis. El resultado es la disminución rápida de concentración de fibrinógeno, con el consiguiente descenso de la viscosidad sanguínea y de la coagulabilidad. Se recuperan concentraciones hemostáticas de fibrinógeno a las 12 horas, y concentraciones normales a los 10–20 días.

El ancrod tiene las mismas aplicaciones generales que la heparina, pero es mucho menos usado. Un inconveniente importante es la inactivación en uso repetido, por la producción de anticuerpos.

Su utilidad fundamental se encuentra en los casos donde la heparina no está indicada, notablemente en antecedentes de trombocitopenia por heparina.

La administración de heparinas se hace por vía SC profunda o por vía IV (intermitente o preferiblemente en infusión continua). No usar la vía intramuscular.

" En FA no reumática el ácido acetilsalicílico (325 mg/día) es eficaz como preventivo de trombosis. Es una alternativa que debe ser considerada en pacientes jóvenes sin factores adicionales de riesgo (el beneficio marginal de la anticoagulación es escaso), en casos de riesgo elevado de hemorragia cerebral (ej. mayores de 80 año), y cuando la anticoagulación no sea posible.